

Infiltrations pulmonaires spécifiques à la phase initiale des leucémies aiguës myéloïdes : le poumon leucémique du diagnostic au traitement

Specific pulmonary involvement in acute myeloid leukemia: from diagnosis to treatment

A.-S. Moreau · F. Vincent · É. Azoulay · Groupe de recherche respiratoire en réanimation oncohématologique (GRRR-OH)

Reçu le 26 mars 2013 ; accepté le 24 mai 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) peuvent développer une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) dès les premiers jours de la maladie, responsable d'une admission en réanimation dans la moitié des cas. Même si les infections sont les causes les plus fréquentes d'IRA chez ces patients, certains d'entre eux développent une atteinte pulmonaire spécifique de la LAM. On peut en distinguer trois différents types : la leucostase pulmonaire, l'infiltration pulmonaire leucémique et la pneumopathie de lyse. Reconnaître et différencier ces trois entités est complexe mais possible. Souvent, l'évolution respiratoire permet de trancher a posteriori. Dans cette revue, nous décrivons ces trois différentes entités souvent intriquées et proposons une gestion thérapeutique, fondée sur la collaboration entre hématologues et réanimateurs.

Mots clés Leucémie aiguë myéloïde · Atteinte pulmonaire spécifique · Leucostase · Hémorragie alvéolaire · Chimiothérapie

Abstract Patients with acute myeloid leukemia (AML) can develop acute respiratory failure (ARF) during the first days of the disease, leading to admission to the intensive care unit in half of the cases. Even though infections are the most frequent causes of ARF, some of the patients may develop

a specific leukemic pulmonary involvement. Different kinds of respiratory involvement can be distinguished: leukostasis, pulmonary leukemic infiltration, and acute lysis pulmonary disease. In this review, we describe these three different entities based on the literature and our experience. However, consensus remains limited and further studies are warranted to establish diagnostic criteria. Finally, we present specific management guidelines, based on collaboration between hematologists and intensivists.

Keywords Acute myeloid leukemia · Leukemic lung involvement · Leukostasis · Diffuse alveolar hemorrhage · Chemotherapy

Introduction

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes agressives caractérisées par la croissance rapide des cellules leucémiques immatures (blastes) dans la moelle osseuse. Le diagnostic est posé sur un myélogramme montrant 20 % ou plus de cellules blastiques. Leur pronostic varie, selon les classifications de l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) et FAB (French-American-British) et les analyses cytogénétique et de biologie moléculaire [1] (Tableau 1). Les LAM peuvent se présenter selon deux formes différentes en fonction du nombre de leucocytes circulants : pancytopenique ou hyperleucocytaire. Certains patients peuvent par ailleurs présenter des localisations extramédullaires appelées chloromes, en particulier les LAM4, les LAM5, les LAM hyperleucocytaires, et les LAM avec une translocation t(8;21) ou expression du CD56 [1]. Les patients atteints de LAM hyperleucocytaire ont un pronostic plus mauvais en raison de complications pulmonaires et neurologiques plus fréquentes, notamment hémorragiques [2]. La mortalité précoce est principalement liée aux infections pulmonaires, aux manifestations

A.-S. Moreau
Centre de réanimation, hôpital Roger Salengro,
CHRU Lille, Lille, France

F. Vincent
Service de réanimation médicochirurgicale,
hôpital Avicenne, APHP, Bobigny, France

É. Azoulay (✉)
AP-HP, hôpital Saint-Louis, service de réanimation médicale,
Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité,
Faculté de médecine, 1 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris
e-mail : elie.azoulay@sls.aphp.fr

Tableau 1 Classification OMS des tumeurs myéloïdes et leucémies aiguës (LAM) [58]

LAM présentant des anomalies génétiques récurrentes
LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1
LAP avec t(15;17)(q22;q12) ; PML-RAR α (AML-M3)
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBF β /MYH11
LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL
LAM avec myélodysplasie « multilignée »
LAM secondaires à des thérapeutiques
LAM, non autrement spécifiées (classification FAB)
LAM avec différenciation minimale (M0) ;
LAM sans maturation (M1) ;
LAM avec maturation (M2) ;
Leucémie aiguë myélomonocytaire (M4) ;
Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (M5) ;
Leucémie aiguë érythroïde (M6) ;
Leucémie aiguë mégacaryoblastique (M7).
LAM à différenciation basophile
LAM avec myélofibrose
Leucémie aiguë biphénotypique

AML : *acute myeloid leukemia* ; CBF : *core binding factor* ; LAP : leucémie aiguë promyélocytaire ; PML : *promyelocytic leukemia* ; RAR α : *retinoic acid receptor alpha* ; MYH11 : *myosin heavy chain gene* ; MLL : *myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia*

hémorragiques de la coagulation intravasculaire disséminée (LAM3) et à la toxicité de la chimiothérapie.

Les patients atteints de LAM peuvent souffrir de complications pulmonaires diverses tout au long de l'évolution de leur maladie, conduisant parfois à une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) et l'admission en réanimation. Dans une série publiée en 2005, la mortalité globale en réanimation des patients atteints de LAM était de 34 % et de 87 % lorsque la ventilation mécanique invasive était nécessaire [3]. Deux études récentes montrent qu'au cours des 30 premiers jours de la prise en charge d'une LAM, les patients admis en réanimation ont une survie globale plus faible, en raison de l'apparition de complications aiguës, notamment respiratoires [4,5]. Les complications pulmonaires peuvent être causées, non seulement par des infections, mais aussi par des atteintes pulmonaires non infectieuses liées directement au processus leucémique ou à son traitement. Dans ce cadre, comprendre l'étiologie de l'IRA et faire le diagnostic « d'atteinte pulmonaire leucémique » est essentiel afin de pouvoir délivrer le bon traitement et améliorer le pronostic.

Les atteintes pulmonaires restent néanmoins rares au cours de la chimiothérapie d'induction des LAM. Ainsi, dans une étude publiée en 2010 [6], parmi 1541 patients recevant une chimiothérapie d'induction pour une LAM ou un syndrome

myélodysplasique à haut risque, seulement 120 (8 %) développaient une IRA dans les deux semaines suivant le début de la chimiothérapie. Ils avaient une survie médiane de trois semaines. En 2004, une étude a rapporté chez 65 patients consécutifs récemment diagnostiqués de leucémie aiguë, 38 événements respiratoires (chez 30 des 65 patients) [7]. Trente-quatre pour cent de ces atteintes respiratoires étaient rapportées à une infection, 42 % à une autre cause. Chez 24 % des patients, l'étiologie restait indéterminée.

Les atteintes pulmonaires spécifiques à la phase aiguë des LAM restent peu et mal décrites. Néanmoins, trois types peuvent être distingués : la leucostase, l'infiltration pulmonaire leucémique (IPL) et la pneumopathie de lyse (ALP). Dans cette revue, nous décrirons ces différents types d'atteinte pulmonaire, proposerons une stratégie diagnostique et enfin examinerons les différentes options thérapeutiques.

Les atteintes pulmonaires leucémiques

La leucostase pulmonaire

Un syndrome de leucostase peut apparaître lorsque le nombre de cellules tumorales circulantes est très élevé ou augmente rapidement, conduisant à des agrégats de blastes dans la lumière des vaisseaux [8,9] (Fig. 1). Les premières considérations rhéologiques ont montré que la viscosité sanguine était considérablement augmentée dans le cas des LAM hyperleucocytaires, affectant la circulation au niveau des poumons, du cerveau et plus rarement d'autres organes [10]. Cependant, la leucostase a également été décrite chez certains patients sans hyperleucocytose, plaidant pour un mécanisme qualitatif et non uniquement quantitatif, caractérisé par une interaction entre blastes et endothélium vasculaire [11,12].

La leucostase et l'hyperleucocytose en général sont des facteurs de mauvais pronostic pour la survie très précoce. Dans une étude publiée en 2008, les patients avec une hyperleucocytose supérieure à 100 G/L avaient un pronostic plus mauvais que les autres, indépendamment de la présence de

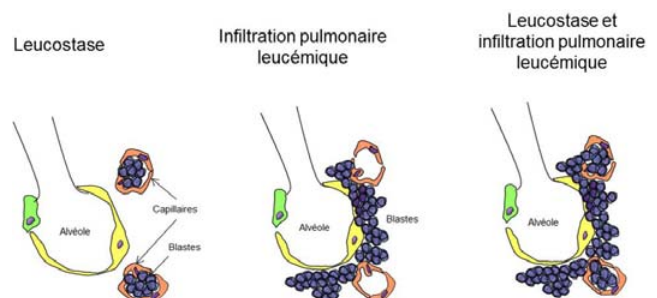


Fig. 1 Représentation schématique de la leucostase pulmonaire et infiltration pulmonaire leucémique

symptômes leucostase, avec 17 % de mortalité liée à des complications hémorragiques intracrâniennes ou une insuffisance respiratoire aiguë [2]. Parmi les 45 patients présentant une LAM hyperleucocytaire, seulement 16 avaient des signes cliniques de leucostase. La durée médiane de survie était de dix mois, versus 19 mois chez les patients sans hyperleucocytose ($p < 0,001$).

Sur le plan clinique, la leucostase est observée lorsque les leucocytes circulants dépassent le seuil de 10 à 100 G/L (10 G/L pour les LAM3, 50 G/L pour les LAM4 et LAM5 et 100 G/L pour les autres), particulièrement chez les patients atteints de LAM5 et LAM4, chez lesquels l'hyperleucocytose est plus fréquente [1]. Les signes cliniques sont non spécifiques et associent des symptômes respiratoires et neurologiques mais aussi vasculaires avec priapisme, livedo et parfois même ischémie myocardique (Tableau 2).

Tableau 2 Manifestations cliniques de la leucostase

Manifestations respiratoires

Dyspnée d'intensité variable en fonction de l'hyperleucocytose

Manifestations neurologiques

Céphalées

Ralentissement psychomoteur, somnolence pouvant aller jusqu'au coma

Sensation ébrieuse

Confusion

Vision floue, hémorragies rétiniennes, œdème papillaire

Hémorragie intracrânienne

Autres

Priapisme

Livedo acral

Ischémie myocardique (rare)

Asthénie

Le diagnostic est posé sur l'association des caractéristiques phénotypiques de la LAM aux caractéristiques cliniques et radiologiques (Tableau 3). Un score de leucostase (*Leukostasis Grading Score*) a été développé en 2005 à partir de 95 patients atteints de LAM hyperleucocytaire [13] et pourrait prédire l'existence d'un syndrome de leucostase [14]. Il est basé sur la gravité des symptômes respiratoires, neurologiques, vasculaires et généraux donnant une probabilité de leucostase de zéro, possible, probable ou très probable. Parfois, le diagnostic différentiel est difficile à faire avec une atteinte pulmonaire d'autre origine et un des critères diagnostiques peut alors être la résolution complète des symptômes rapidement après administration de la chimiothérapie. Les caractéristiques radiologiques sont imprécises. La radiographie et le scanner peuvent être normaux (Fig. 2A) ou montrer des consolidations bilatérales ou des images bilatérales interstitielles de type réticulaire ou des lignes septales (Fig. 2B). Une série autopsique de dix patients avec une leucostase pulmonaire histologiquement prouvée (accumulation de cellules leucémiques occupant tout ou partie de la lumière des petites artères, artérioles, capillaires ou veinules avec ou sans fibrine) retrouvait quatre patients avec des radiographies de thorax normales (histologiquement leucostase isolée), quatre patients avec des consolidations alvéolaires diffuses (histologiquement poumons augmentés de volume, leucostase et œdème interstitiel) et deux patients avec consolidation localisée au lobe supérieur droit et épanchement pleural [15]. Une série très récente montrait que chez les patients atteints de LAM présentant des images infiltratives bilatérales étaient plus hyperleucocytaires et avaient un pronostic plus mauvais que les patients présentant des images localisées [16]. La scintigraphie pulmonaire de perfusion a été évaluée et montre un pattern occlusif vasculaire diffus mais son utilisation demeure controversée et cette technique n'est pas couramment utilisée pour le diagnostic des leucostases [17].

Tableau 3 Critères pouvant servir à distinguer les différents types de d'atteinte pulmonaire leucémique

	Leucostase	Infiltration pulmonaire leucémique	Pneumopathie aiguë de lyse
Moment d'apparition	Avant la chimiothérapie	Avant la chimiothérapie	Immédiatement jusqu'à l'apparition de la neutropénie
Hyperleucocytose	Oui	Pas obligatoire	Oui ou non
Manifestations extrapulmonaires	Leucostase neurologique	Atteinte hépatique, chloromes	Syndrome de lyse tumorale aiguë
Anomalies radiologiques	Non spécifiques	Infiltrations le long des vaisseaux lymphatiques dans les tissus interstitiels septaux, pleuraux et péribronchovasculaires,	Pneumopathie éparse et multilobaire
Résultats anatomopathologiques	Occlusion de la lumière vasculaire par les agrégats de blastes	Infiltration des blastes dans les artères pulmonaires, les bronches et les bronchioles	Lésions alvéolaires diffuses

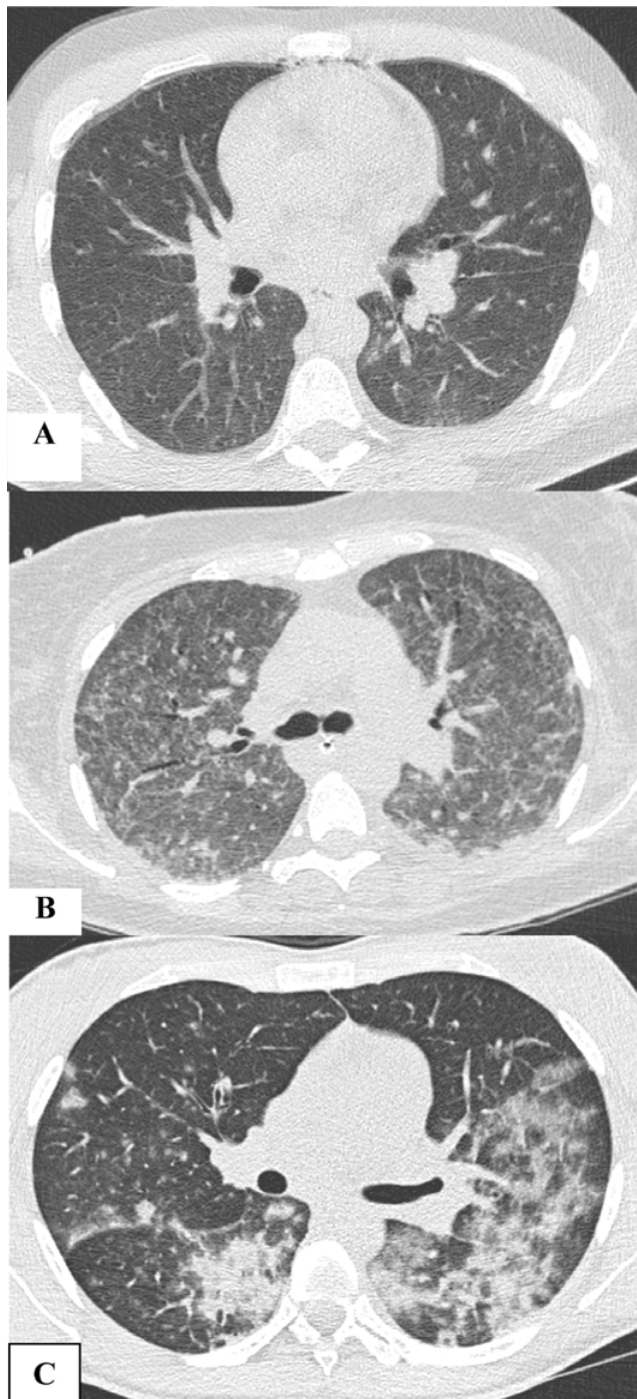


Fig. 2 Examens scannographiques de différents patients atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique. A : patient atteint de leucostase pulmonaire. B : patiente atteinte d'infiltration pulmonaire leucémique : syndrome interstitiel avec épaississements septaux et péribronchovasculaires. C : patiente présentant une pneumopathie de lyse : images en verre dépoli bilatérales, correspondant à une hémorragie intra-alvéolaire

L'infiltration pulmonaire leucémique

L'infiltration pulmonaire leucémique (IPL) correspond à l'invasion qualitative du parenchyme pulmonaire par les cellules blastiques [18]. L'IPL survient chez les patients avec ou sans hyperleucocytose, suggérant que le type des blastes et leur affinité pour l'endothélium pulmonaire peuvent causer la lésion pulmonaire [11]. Les cellules blastiques ont une affinité forte pour l'endothélium vasculaire qu'elles activent via la sécrétion de *Tumor necrosis factor alpha* (TNF α) et d'interleukine (IL)1 β et auquel elles adhèrent grâce à l'expression de molécules d'adhésion comme les intégrines et sélectines [12,19,20]. Les études physiopathologiques ont documenté un continuum entre la leucostase et l'IPL [12].

Les caractéristiques cliniques ne sont pas spécifiques et comprennent toux, fièvre et dyspnée [21]. Les examens radiologiques montrent une atteinte non spécifique alvéolaire, interstitielle, mixte ou péribronchique/périvasculaire (Fig. 2B) [22]. Les images scannographiques montrent des infiltrats qui suivent généralement les voies lymphatiques le long des axes bronchovasculaires, des septa interstitiels et du tissu interstitiel pleural, très évocateurs dans le contexte de LAM [21,23–25]. Tanaka et al. ont montré sur la tomodensitométrie un épaississement des axes bronchovasculaires et des septa, avec une prééminence des artères pulmonaires périphériques, des opacités en verre dépoli, des consolidations alvéolaires et des nodules [26]. Les auteurs ont corrélé leurs résultats avec des analyses anatomopathologiques chez sept patients et ont constaté que les opacités en verre dépoli non lobulaires et non segmentaires correspondaient à l'infiltration des cellules leucémiques dans les espaces alvéolaires et cloisons adjacentes à des artères pulmonaires ou des bronches. L'épaississement des axes bronchovasculaires et la prééminence des artères pulmonaires périphériques correspondaient à l'extension tumorale péribronchovasculaire en anatomopathologie. D'autres auteurs ont décrit des nodules pulmonaires qui correspondraient à la prolifération locale de cellules leucémiques [27], que certains auteurs considèrent comme des sarcomes granulocytaires ou chloromes [28,29].

Pneumopathie de lyse

La pneumopathie aiguë de lyse est le développement d'un dommage alvéolaire diffus (DAD) se traduisant par une IRA survenant spontanément ou immédiatement à trois jours après le début de la chimiothérapie. La première étude, publiée en 1982, concernait cinq patients ayant développé une pneumopathie multifocale après le début de la chimiothérapie d'induction. L'examen anatomopathologique montrait des lésions de DAD et un envahissement par des cellules leucémiques lysées au sein d'exsudats alvéolaires [30].

En 1999, Wurthner et al. ont rapporté quatre patients atteints de LAM hyperleucocytaire avec leucostase, ayant

développé après le début de la chimiothérapie des hémorragies intra-alvéolaires ou cérébrales prouvées radiologiquement et histologiquement [31]. Dombret et al. ont eux aussi décrit des pneumopathies de lyse chez deux patients atteints de LAM4 à éosinophiles anormaux (LAM4Eo) hyperleucocytaires [32]. Ils développaient une insuffisance respiratoire aiguë entre un et trois jours après le début de la chimiothérapie d'induction, parallèlement à l'apparition d'un syndrome de lyse tumorale biologique sans autre argument pour toute autre cause d'IRA. L'évolution clinique a conduit les auteurs à attribuer les lésions pulmonaires à la lyse des cellules leucémiques intrapulmonaires. Ces résultats ont été confirmés par la suite chez deux patients atteints de LAM4Eo [33] et dans une plus grande série de 20 patients atteints de LAM5 avec infiltration leucémique pulmonaire et détérioration secondaire à l'initiation de la chimiothérapie [19].

Les signes cliniques ou radiologiques sont non spécifiques. La gravité de la pneumopathie de lyse peut aller jusqu'au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Toutefois, l'apparition d'une IRA parfois associée à une hémoptysie secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire après le début de la chimiothérapie est très évocatrice (Fig. 2C). Radiologiquement, on peut noter des consolidations alvéolaires bilatérales sur la radiographie thoracique [27]. Le pronostic est essentiellement lié à l'évolution, la gravité et la prise en charge rapide de l'IRA.

Toxicité pulmonaire de la cytarabine

Le diagnostic différentiel de la pneumopathie de lyse est la pneumopathie toxique à la cytarabine [34]. La toxicité pulmonaire de la cytarabine serait un mécanisme immuno-allergique en rapport avec une production de cytokines (TNF α), responsable d'une réponse inflammatoire et d'une perméabilité vasculaire accrue [35]. La présentation clinique associe une fièvre, une dyspnée et hypoxémie modérées et des infiltrats pulmonaires radiologiques à type de condensations alvéolaires et épanchements pleuraux, 24 heures après initiation de la chimiothérapie par cytarabine. Les patients sont souvent leucopéniques et le scanner thoracique montre un syndrome interstitiel avec micronodules centrolobaires bilatéraux [35]. La pneumopathie à la cytarabine est un diagnostic d'exclusion. Cette entité serait plus fréquente chez les patients présentant une LAM en rechute [34]. L'évolution serait favorable mais une conduite thérapeutique ne peut être dégagée de ces séries limitées, à savoir la poursuite ou l'arrêt de l'exposition à la cytarabine.

Traitement

Chez les patients présentant une IRA au stade précoce d'une LAM, le défi clinique consiste à identifier rapidement le ou

les mécanismes sous-jacents et à sélectionner les meilleures options thérapeutiques. Plusieurs mécanismes peuvent survenir en même temps, notamment la leucostase et l'infiltration pulmonaire leucémique et évoluer vers une pneumopathie de lyse après le début de la chimiothérapie. Nous ne pouvons pas exclure à ce stade qu'une infection bactérienne ou virale soit intriquée avec ces tableaux cliniques. Une connaissance approfondie des caractéristiques cliniques et biologiques associées à chaque mécanisme est donc cruciale.

La première étape du traitement des patients avec leucostase et/ou infiltration pulmonaire leucémique sera de réduire précautionneusement la leucocytose avant de débiter une chimiothérapie intensive [36].

Réduire prudemment la masse tumorale

Différentes méthodes ont été décrites, parmi elles, la leucaphérèse et une chimiothérapie orale par un traitement myélofreinateur : l'hydroxyurée. Seule une étude randomisée présentée en poster à l'*American Society of Hematology* en 2006 comparait ces deux techniques et ne montrait pas de bénéfice de la leucaphérèse par rapport au traitement par hydroxyurée [37]. Les résultats définitifs ne sont pas publiés à ce jour.

La leucaphérèse reste à ce jour une méthode controversée. Les premières études ont montré l'efficacité d'une seule leucaphérèse sur le nombre de cellules tumorales circulantes avec une diminution de 30 % du nombre des blastes en circulation et la régression des signes cliniques d'hyperleucocytose [10]. Certains centres ont adopté cette technique et ont montré qu'elle réduisait de moitié la mortalité précoce des LAM hyperleucocytaires [38]. Cependant, d'autres études ont montré que le nombre de cellules leucémiques augmentait de nouveau peu de temps après la procédure et à ce jour et ont suggéré l'absence de bénéfice à long terme. Ceci doit cependant être pondéré par le fait que le pronostic initial de ces LAM hyperleucocytaires est plus grave [39,40]. En outre, les événements indésirables sont fréquents, en raison de complications hémorragiques, hémodynamiques ou métaboliques [41,42]. La leucaphérèse est contre-indiquée en cas de LAM3 du fait du risque d'aggravation de la coagulation intravasculaire disséminée associée à ces LAM.

L'hydroxyurée, un inhibiteur de la phase S du cycle cellulaire, est utilisée à la dose de 50-60 mg/kg de poids corporel, par voie orale, en trois doses fractionnées chaque jour jusqu'à ce que les leucocytes soient inférieurs à 10-20 G/L [1]. L'hydroxyurée est un médicament très efficace dans la réduction du nombre de cellules tumorales chez les patients atteints de leucémie aiguë sans syndrome de lyse majeur et sans effet indésirable notable, hormis en cas d'utilisation prolongée à forte dose (mucite) [43,44].

La chimiothérapie d'induction

Il s'agit de l'administration à forte dose de diverses associations d'une anthracycline (idarubicine ou daunorubicine) et de cytarabine. Elle doit être débutée dès que la prolifération des blastes est contrôlée et que leur nombre circulant est de moins de 20 G/L [1]. Les mesures préventives de survenue de syndrome de lyse tumorale sont indispensables. Elles consistent en une hydratation abondante (NaCl 0,9 %, 3 litres/m²/jour) et éventuellement une injection d'urate oxydase (rasburicase) avant le début de la chimiothérapie.

Dexaméthasone préventive

Dans une étude rétrospective portant sur 20 patients atteints de LAM5 et admis en réanimation pour une IRA secondaire à une leucostase pulmonaire ou une infiltration pulmonaire leucémique au moment du diagnostic de leucémie, dix patients sont décédés avec une symptomatologie en faveur d'une pneumopathie de lyse, indiquant un besoin de traitements spécifiques [19]. Les stéroïdes ont été testés chez les patients atteints de SDRA précoce afin d'améliorer l'oxygénation, la mécanique ventilatoire et les jours sans ventilation ou état de choc [45,46]. Néanmoins, cette littérature n'est pas concluante et leur utilisation n'est pas recommandée. Dans les LAM hyperleucocytaires, les stéroïdes ont été utilisés à des posologies plus importantes, et une étude indique que la corticothérapie peut non seulement limiter la leucostase pulmonaire et les infiltrations pulmonaires leucémiques, mais aussi empêcher le développement d'une pneumopathie de lyse pour les patients présentant une LAM4 ou LAM5 [47]. Comparativement au groupe témoin, le groupe traité par dexaméthasone avait des taux plus faibles de détérioration respiratoire, de ventilation mécanique et de décès sans augmentation significative des infections bactériennes ou opportunistes [47]. Bien que ces études soient intéressantes, à l'heure actuelle, aucun essai randomisé contre placebo n'a démontré de manière formelle l'intérêt de cette molécule. La dexaméthasone est maintenant utilisée pour prévenir les leucostases et pneumopathies de lyse chez les patients hyperleucocytaires mais des indications peuvent varier selon le sous-type de LAM, la présence d'une infection évolutive et à la discrétion de l'hématologue référent. Sa durée d'utilisation doit rester limitée aux phases initiales des atteintes pulmonaires graves comme le suggère une étude pédiatrique récente montrant une association entre la mortalité d'origine infectieuse et la durée d'exposition aux corticoïdes [48]. Elle serait également intéressante pour le traitement de la toxicité pulmonaire de la cytarabine [34].

Suppléance d'organe

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë à la phase initiale des LAM, identifier le bon moment pour l'admission en réani-

mation est très important car tout retard à la prise en charge réduit les chances de survie [3,49]. Une étude récente suggère qu'une admission précoce en réanimation, avant l'apparition de toute défaillance d'organe, réduit le recours à la ventilation mécanique ou aux agents vasopresseurs [50]. Il est important de souligner qu'une chimiothérapie peut être administrée sans danger en réanimation, même chez les patients atteints de défaillance multiviscérale, avec de bons résultats [51,52].

La gestion des défaillances d'organe se fait de la même façon que chez les patients non immunodéprimés. Cependant, chez les patients hyperleucocytaires, l'évaluation de l'oxygénation peut être difficile car l'analyse des gaz du sang n'est pas fiable, en raison de la consommation d'oxygène dans le tube par les cellules blastiques [10]. Leur réalisation est donc inutile et l'appréciation doit être clinique et basée sur la SpO₂ qui ne semble pas être influencée par la leucocytose [53–55]. En outre, il est important de savoir que les examens de laboratoire montrent souvent de fausses hypokaliémies. Toute supplémentation de l'hypokaliémie doit donc être évitée (sauf si signes cliniques ou électriques) lorsque la chimiothérapie est envisagée, en raison du risque de syndrome de lyse tumorale et hyperkaliémie secondaire. L'épuration extrarénale doit être envisagée en cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à un syndrome de lyse tumorale, afin de contrôler l'hyperphosphatémie et la précipitation intratubulaire de phosphate de calcium [56].

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, la ventilation mécanique doit être démarrée, si nécessaire, sans aucun retard [57]. Cependant, alors qu'elle est à démarrer d'emblée en cas de DAD (poumon de lyse), la VNI peut être testée dans l'infiltration leucémique et la leucostase compte tenu des possibles améliorations rapides avec la cytoréduction et les stéroïdes. À noter qu'un soin particulier doit être pris afin de dépister et diagnostiquer rapidement la survenue d'infections pulmonaires chez les patients immunodéprimés, en particulier lorsqu'une corticothérapie est administrée simultanément à la chimiothérapie. La détérioration des symptômes respiratoires après le début de la chimiothérapie n'est pas un signe d'échec de la chimiothérapie mais indique plutôt une grande masse tumorale intrapulmonaire et la survenue d'une pneumopathie de lyse, qui doit être gérée en réanimation de la même façon que les autres causes de SDRA [57].

Conclusion

L'insuffisance respiratoire aiguë à la phase initiale des LAM est responsable d'une mortalité accrue. Un soin spécial doit être pris dans l'identification des patients à haut risque afin de les transférer à une équipe de réanimation, dès qu'apparaissent les premiers signes respiratoires. De nouvelles

études sont nécessaires afin de mieux identifier les critères diagnostiques de ces atteintes pulmonaires spécifiques et d'optimiser le traitement, notamment la corticothérapie et peut-être le développement de molécules thérapeutiques ciblées visant à diminuer l'affinité des blastes pour l'endothélium vasculaire.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453–74
- Marbello L, Ricci F, Nosari AM, et al (2008) Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res* 32:1221–7
- Rabbat A, Chaoui D, Montani D, et al (2005) Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol* 129:350–7
- Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, et al (2011) Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica* 96:231–7
- Jackson K, Mollee P, Morris K, et al (2012) Outcomes and Prognostic Factors for Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to the Intensive Care Unit. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 120:3613
- Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, et al (2010) Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 116:93–7
- Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al (2004) Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 18:670–5
- McKee LC Jr, Collins RD (1974) Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine (Baltimore)* 53:463–78
- Thornton KA, Levis M (2007) Images in clinical medicine. FLT3 Mutation and acute myelogenous leukemia with leukostasis. *N Engl J Med* 357:1639
- Lichtman MA, Rowe JM (1982) Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 60:279–83
- Soares FA, Landell GA, Cardoso MC (1992) Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Hematol* 40:28–32
- Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al (2000) Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 39:1–18
- Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, et al (2005) Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 74:501–10
- Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, et al (2009) Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 84:381–2
- van Buchem MA, Levelt CN, Hogendoorn PC, et al (1993) Involvement of the complement system in the pathogenesis of pulmonary leukostasis in experimental myelocytic leukemia. *Leukemia* 7:1608–14
- Muslimani A, Chisti MM, Margolis J, et al (2013) Pulmonary Infiltrates in Acute Myeloid Leukemia During Induction Treatment: How Much Do We Know? *Am J Clin Oncol* [Epub ahead of print]
- Szyper-Kravitz M, Strahilevitz J, Oren V, et al (2001) Pulmonary leukostasis: role of perfusion lung scan in diagnosis and follow up. *Am J Hematol* 67:136–8
- Perez-Zincer F, Juturi JV, Hsi ED, et al (2003) A pulmonary syndrome in patients with acute myelomonocytic leukemia and inversion of chromosome 16. *Leuk Lymphoma* 44:103–9
- Azoulay E, Fieux F, Moreau D, et al (2003) Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1329–33
- Stucki A, Rivier AS, Gikic M, et al (2001) Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 97:2121–9
- Valentino DJ, 3rd, Gelfand MC, Nava VE, et al (2005) Hypoxemic respiratory failure in a 57-year-old woman with acute monocytic leukemia. *Chest* 128:3629–33
- Potenza L, Luppi M, Morselli M, et al (2003) Leukaemic pulmonary infiltrates in adult acute myeloid leukaemia: a high-resolution computerized tomography study. *Br J Haematol* 120:1058–61
- Prakash UB, Divertie MB, Banks PM (1979) Aggressive therapy in acute respiratory failure from leukemic pulmonary infiltrates. *Chest* 75:345–50
- Rossi GA, Balbi B, Risso M, et al (1985) Acute myelomonocytic leukemia. Demonstration of pulmonary involvement by bronchoalveolar lavage. *Chest* 87:259–60
- Tenholder MF, Hooper RG, (1980) Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 78:468–73
- Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, et al (2002) CT findings of leukemic pulmonary infiltration with pathologic correlation. *Eur Radiol* 12:166–74
- Koh TT, Colby TV, Muller NL (2005) Myeloid leukemias and lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 26:514–9
- Genet P, Pulik M, Lionnet F, et al (1994) Leukemic relapse presenting with bronchial obstruction caused by granulocytic sarcoma. *Am J Hematol* 47:142–3
- Kovalski R, Hansen-Flaschen J, Lodato RF, et al (1990) Localized leukemic pulmonary infiltrates. Diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. *Chest* 97:674–8
- Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH (1982) Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 50:2763–70
- Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, et al (1999) Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. *Cancer* 85:368–74
- Dombret H, Hunault M, Faucher C, et al (1992) Acute lysis pneumonopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer* 69:1356–61
- Lester WA, Hull DR, Fegan CD, et al (2000) Respiratory failure during induction chemotherapy for acute myelomonocytic leukaemia (FAB M4Eo) with ara-C and all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 109:847–50
- Forghieri F, Luppi M, Morselli M, et al (2007) Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica* 92:e85–90

35. Chagnon K, Boissel N, Raffoux E, et al (2009) A new pattern of cytosine-arabinside-induced lung toxicity. *Br J Haematol* 147:771–4
36. Porcu P, Farag S, Marcucci G, et al (2002) Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 6:15–23
37. Kuo K, Callum J, Brandwein J, et al (2006) Management of Hyperleukocytosis in Acute Myelogenous Leukemia Using Hydroxyurea Rather Than Leukopheresis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 108:2007
38. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al (2007) Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 47:1843–50
39. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, et al (2001) Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 42:67–73
40. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, et al (1997) Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol* 98:433–6
41. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, et al (2012) Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 26:117–22
42. Inaba H, Fan Y, Pounds S, et al (2008) Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 113:522–9
43. Grund FM, Armitage JO, Burns P (1977) Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Intern Med* 137:1246–47
44. Huang PH, You JY, Hsu HC (2002) Extensive pulmonary infiltration by leukemic blasts successfully treated with hydroxyurea—a case report. *Haematologia (Budap)* 32:87–91
45. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671–84
46. Dernaika TA, Keddissi JI, Kinasewitz GT (2009) Update on ARDS: beyond the low tidal volume. *Am J Med Sci* 337:360–7
47. Azoulay E, Canet E, Raffoux E, et al (2012) Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia. *Eur Respir J* 39:648–53
48. Dix D, Cellot S, Price V, et al (2012) Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric acute myeloid leukemia (AML): results from the Canadian infections in AML research group. *Clin Infect Dis* 55:1608–14
49. Mokart D, Lambert J, Schnell D, et al (2012) Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* [Epub ahead of print]
50. Lengline E, Raffoux E, Lemiale V, et al (2012) Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma* 53:1352–9
51. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al (2005) Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 33:2488–93
52. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, et al (2006) Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 32:93–9
53. Hess CE, Nichols AB, Hunt WB, et al (1979) Pseudohypoxemia secondary to leukemia and thrombocytosis. *N Engl J Med* 301:361–3
54. Chillar RK, Belman MJ, Farbstien M (1980) Explanation for apparent hypoxemia associated with extreme leukocytosis: leukocytic oxygen consumption. *Blood* 55:922–4
55. Lele AV, Mirski MA, Stevens RD (2005) Spurious hypoxemia. *Crit Care Med* 33:1854–6
56. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al (2007) Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 33:765–72
57. Azoulay E, Afessa B (2006) The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 32:3–5
58. Vardiman JW (2010) The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 184:16–20