

# Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Jana M. Ellegast, Bernhard Gerber und Markus G. Manz

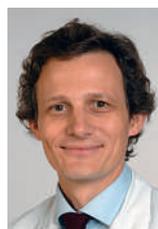
Hôpital universitaire de Zurich, clinique d'hématologie

## Quintessence

- La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est un groupe très hétérogène de maladies rares présentant la plus forte incidence à un âge avancé.
- Un diagnostic élaboré, incluant une analytique cytogénétique, doit être pratiqué chez tout patient non moribond, car ces informations sont essentielles pour le diagnostic et une décision thérapeutique adéquate.
- Même chez le patient âgé, il convient, en règle générale, de prétendre à un traitement spécifique à la maladie, puisqu'un traitement uniquement de soutien, c.-à-d. symptomatique, est associé à une qualité de vie plus mauvaise, la même durée d'hospitalisation et une mort plus précoce.

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie rare. Au total, 2–3 patients sur 100 000 habitants la contractent dans le monde occidental, avec toutefois une nette augmentation à 15–25 pour 100 000 au sein du groupe croissant des 70 à 85 ans. L'âge moyen de contraction de la maladie est de 72 ans, près des deux tiers de tous les patients atteints de LMA ont plus de 65 ans. Chez environ un tiers de tous les patients, en particulier les plus âgés, le diagnostic est précédé d'une autre maladie hématologique ou oncologique traitable. En Suède, dont le nombre d'habitants et la prise en charge médicale sont comparables à ceux de la Suisse, 0,2% de toutes les hospitalisations et 0,6% de la totalité des coûts stationnaires d'hôpitaux sont liés au diagnostic de LMA [1].

La dénomination historique de la LMA vient de l'élément associé de survenue aiguë (de manière inopinée) et de la multiplication, qualifiée d'impressionnante dans la plupart des cas, de cellules blanches/myéloïdes progénitrices dans le sang périphérique. Avec la sous-classification croissante aux niveaux protéinique, cytogénétique et moléculaire, nous reconnaissons aujourd'hui qu'il s'agit d'une multiplicité complexe de sous-maladies, présentant de grandes différences en termes de physiopathologie, de réponse thérapeutique et de taux de guérison [2]. La classification de l'OMS tente de refléter à juste titre cette complexité en effectuant des révisions régulières (tab. 1 [3]).



Markus G. Manz

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

## Diagnostic

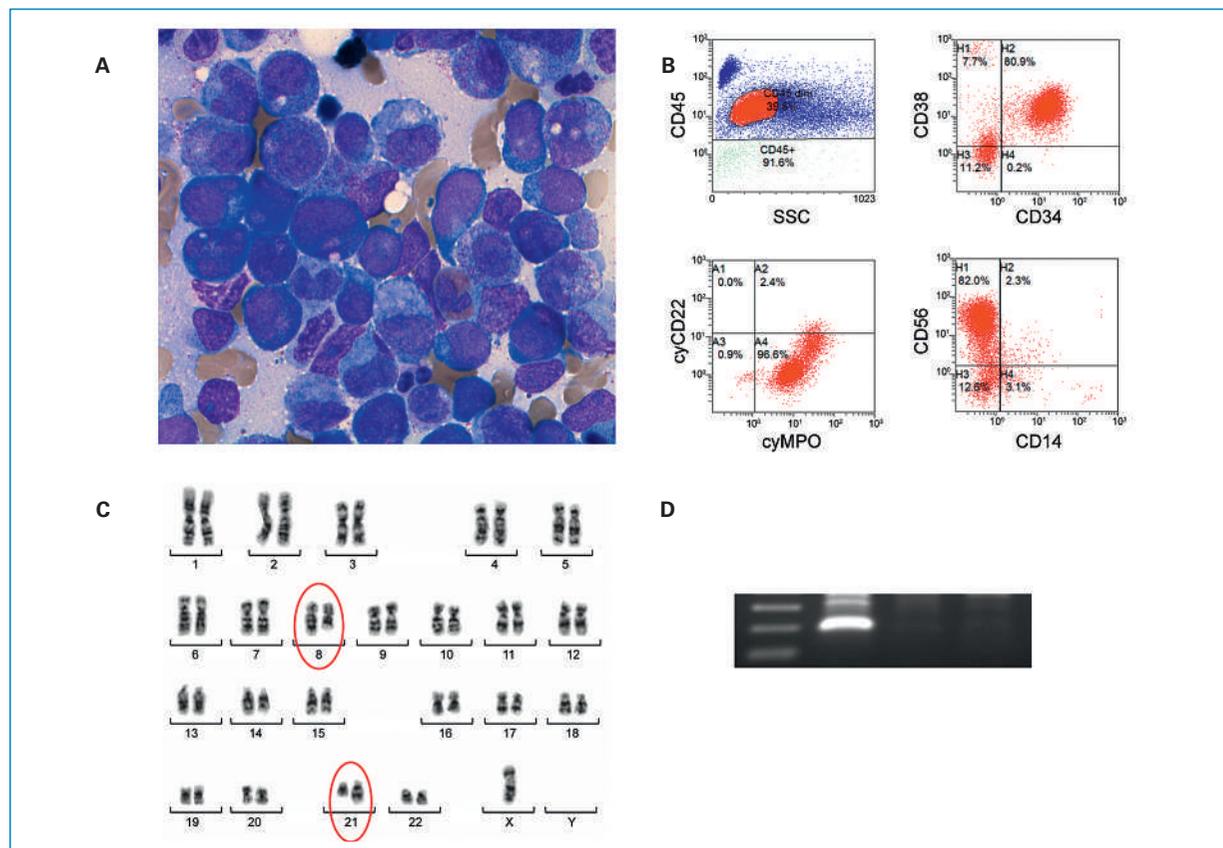
La symptomatique initiale est très variée. Toutefois, en règle générale, elle est caractérisée par la déficience unique ou combinée de trois éléments cellulaires san-

guins: intolérance à l'effort et fatigue causées par une anémie, infection suite à une leucopénie fonctionnelle et pétéchies ou saignements en raison de la thrombopénie. En cas de LMA, l'examen clinique révèle fréquemment une splénomégalie massive, parfois également une hépatomégalie; contrairement à la leucémie lymphoïde aiguë (LLA), des adénopathies sur la base d'infiltration liée à la LMA sont rares. Des infiltrations gingivales ou cutanées sont surtout caractéristiques des sous-groupes monocytaires, mais sont généralement rares. La plupart du temps, le patient est adressé à un hématologue lorsque le contrôle de l'hémogramme indique une leucocytose ou une cytopénie.

Selon l'OMS 2008, le diagnostic d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) requiert au moins 20% de myéloblastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, ou encore la preuve de modifications cytogénétiques définies par la maladie, telles que t(15;17); t(8;21); inv(16); t(16;16). Un diagnostic complet englobe un hémogramme différentiel microscopique, une cytologie et de préférence également une histologie de la moelle osseuse, un immunophénotypage destiné à la classification rapide de l'appartenance à la lignée (LMA vs LLA) et une analyse de marqueurs aberrants (c.-à-d. ne correspondant pas à la différenciation physiologique) qui conviennent au suivi, ainsi qu'une génétique cytotogique et moléculaire en vue du sous-classement, incluant une évaluation pronostique (fig. 1 [4]). Par ailleurs, un statut de coagulation (coagulation intravasculaire disséminée [CIVD] présentant un risque mortel, particulièrement en cas de leucémie aiguë promyélocytaire [LAP]) est indispensable, ainsi que la vérification de la fonction rénale. En fonction du patient et du traitement, le diagnostic doit être adapté aux éventuelles exigences d'études.

## Facteurs pronostiques

Etant donné que la LMA représente une situation d'urgence souvent médicale et toujours personnelle, nécessitant une action relativement rapide et importante, une classification exacte et précoce du pronostic est essentielle, en particulier chez les patients âgés, pour lesquels, davantage que chez les patients jeunes, se pose la question du choix entre un traitement curatif et un traitement en premier lieu palliatif. En principe, la distinction est faite entre les facteurs de risque qui concerne l'état général de santé et les facteurs de risque associées à la maladie. Les premiers englobent principalement les comorbidités; dans ce cas, des scores, tels



**Figure 1**

Résultats représentatifs de la cytologie (A), de l'immunophénotypage (B), de la cytogénétique (C) et de la biologie moléculaire d'un patient atteint de LMA accompagnée de modifications génétiques récurrentes – t(8;21)(q22;q22), RUNX1–RUNX1T1 (OMS 2008).

**A:** Myéloblastes avec noyau ovoïde ou encoché, partiellement granulation cytoplasmique éosinophile dense évidente et souvent important éclaircissement périnucléaire.

**B:** Dans la fenêtre blastique des cellules CD45 positives de près de 40% des cellules. Expression de CD34, CD38, du marqueur myéloïde cyMPO ainsi qu'expression aberrante du CD56.

**C:** Caryotype avec t(8;21)(q22;q22): rétrécissement du chromosome 8 par translocation sur le chromosome 21 ainsi agrandi; nullisomie Y typique.

**D:** HemaVision® qualitative par PCR multiplex avec évidence RUNX1–RUNX1T1 (deuxième bande en partant de la gauche, pour env. 200 bp).

les points de Zubrod ECOG/OMS, l'index Karnowsky et l'index de comorbidité utilisé dans la transplantation de cellules hématopoïétiques (HCTCD), conviennent à l'estimation [4]. L'évaluation de l'état général de santé est d'une importance particulière en ce qui concerne les risques associés au traitement.

Parmi les facteurs pronostiques associés à la LMA se trouvent le nombre de leucocytes (une densité cellulaire importante, c.-à-d. >100 G/l, est défavorable), la transition depuis un syndrome myélodysplasique (SMD), une chimiothérapie ou radiothérapie préalable, ce qui signifie formellement une maladie associée à un traitement, et des modifications génétiques de la leucémie lors du diagnostic. Le caryotype des cellules leucémiques représente le plus fort marqueur pronostique concernant la réponse à la chimiothérapie d'induction et la survie [5, 6]. Chez les patients présentant un caryotype normal de cellules leucémiques, des prédicteurs génétiques moléculaires jouent un rôle décisif pour l'évaluation du risque. Les facteurs pronostiques associés à la LMA conviennent pour l'estimation de la probabilité d'une réponse à la chimiothérapie (intensive), en particulier la probabilité d'atteindre une rémission complète (CR); celle-ci est la condition préalable à une disparition à long

terme de la maladie, c.-à-d. sur 5 ans, et ainsi souvent à la guérison.

Le tableau 2 [↩](#) montre, selon le protocole HOVON/SAKK-102, la stratification du risque et la probabilité correspondante d'atteindre une CR sous traitement intensif pour les patients atteints de LMA, âgés de 18 à 65 ans. L'hétérogénéité de la maladie se reflète considérablement dans la survie médiane à 5 ans au sein des différents groupes de patients: dans le groupe présentant un profil de risque favorable (GR), le taux de survie est par exemple >60%, dans le groupe présentant un profil de risque très défavorable (VPR), il est <10%.

Le tableau 3 [↩](#) montre les étapes les plus importantes dans le diagnostic initial de la LMA.

## Traitement

La décision thérapeutique initiale confronte le patient, les proches et les médecins à un défi considérable. Selon le sous-groupe de LMA, l'âge et les comorbidités, des taux de rémission complète entre 20 et 94% et des taux de survie à 5 ans de 5 à 68% peuvent être atteints (ne se base pas sur la LAP, pour laquelle les taux de ré-

**Tableau 1**

Classification 2008 de l'OMS actuellement en vigueur (adaptée selon [3]).

<i>Leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec modifications génétiques récurrentes</i>
LMA avec t(8;21)(q22;q22), RUNX1–RUNX1T1
LMA avec inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11
Leucémie aiguë promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12), PML-RARA
LMA avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3–MLL
LMA avec t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
LMA avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1–EV11
LMA (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13); RBM15–MKL1
LMA avec NPM1 muté (entité provisoire)
LMA avec CEBPA muté (entité provisoire)
<i>LMA avec modifications associées à la myélodysplasie</i>
<i>LMA associée au traitement</i>
<i>LMA non spécifié autrement (NOS)</i>
LMA avec différenciation minimale
LMA sans maturation
LMA avec maturation
Leucémie aiguë myélomonocytaire
Leucémie aiguë monoblastique/aiguë monocytaire
Leucémie aiguë érythroïde (variantes érythroïde/myéloïde et purement érythroleucémique)
Leucémie aiguë mégacaryoblastique
Leucémie aiguë basophile
Panmyélose aiguë avec myélofibrose
<i>Sarcome myélogène</i>
<i>Prolifération myéloïde associée au syndrome de Down</i>
<i>Néoplasie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoides</i>

mission sont proches de 100% et la survie globale à 5 ans >90%). A ceux-ci s'opposent, en cas de traitement intensif, la morbidité et la mortalité associées au traitement (treatment-related mortality, TRM). Ces deux éléments montrent également de larges écarts. Chez les patients jeunes (<60 ans) sans comorbidités, la TRM est inférieure à 10%; toutefois, elle augmente considérablement chez les patients âgés présentant des comorbidités. Cela implique que, chez les patients jeunes <65 ans et sans comorbidités essentielles, un traitement intensif avec objectif curatif est généralement pratiqué, tandis que chez les patients âgés, le bénéfice doit être évalué très attentivement par rapport aux risques et, éventuellement, un traitement en premier lieu palliatif doit être envisagé. En revanche, en cas de LMA, un principe primaire de soins de soutien optimaux est, indépendamment de l'âge et des comorbidités, non recommandé, car il est lié à une forte morbidité et une mortalité précoce [7].

Les progrès essentiels réalisés durant les deux dernières décennies concernent la sous-classification génétique moléculaire de la maladie. Celle-ci permet de mieux catégoriser le pronostic et de choisir ainsi des traitements plus intensifs (y compris la transplantation allogène de cellules souches sanguines) ou moins intensifs. A l'inverse, seuls de légers progrès ont pu être réalisés au niveau des traitements eux-mêmes (à l'exception de la LAP) [8].

## Etudes

En principe, un traitement dans le cadre d'études réalisées au centre thérapeutique est toujours à considérer et évaluer en cas de maladies hémato-oncologiques rares telles que la LMA; lorsque le patient est apte à le recevoir, un traitement dans le cadre d'une étude représente le premier choix. Le groupe de projet sur la leucémie du groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) et le groupe néerlandais HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) mènent à bien une coopération depuis de nombreuses années dans le cadre d'études pour l'optimisation du traitement de la LMA, et la plupart des centres hémato-oncologiques suisses participent activement aux études sur la LMA pour les patients jeunes (≤65 ans) et âgés (>65 ans). Les études actuelles peuvent être consultées sur <http://sakk.ch/de/download/107> et <http://www.hovon.nl/trials/trials-by-type/aml.html>. En ce qui concerne le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire, qui n'est ici pas décrite en détail, il existe une collaboration similaire avec le groupe LMA franco-belge.

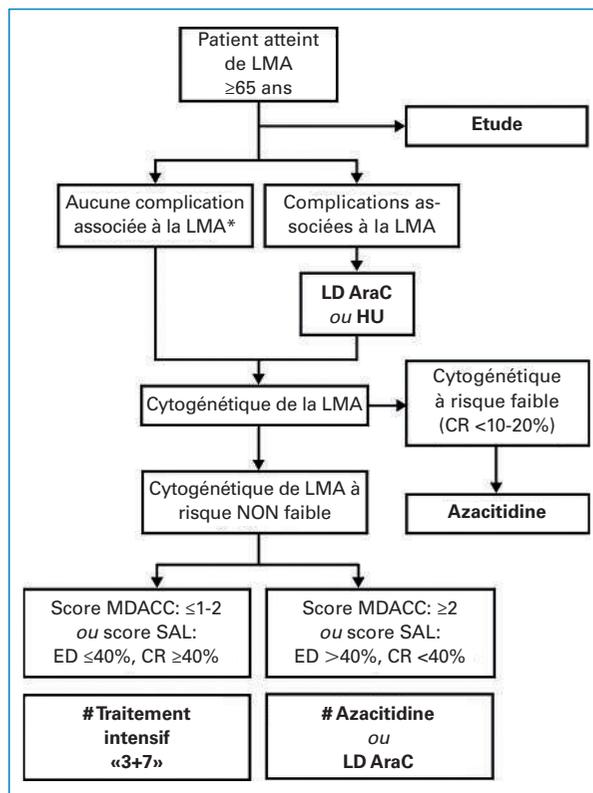
## Temps écoulé jusqu'à l'introduction du traitement

En cas de coagulation activée ou de symptomatologie leucostatique de leucémies à haute densité cellulaire, l'introduction immédiate du traitement, c.-à-d. si possible en urgence, est indispensable. Dans toutes les autres situations cliniques stables, sur la base du diagnostic et en accord avec les besoins du patient, il convient de choisir le traitement individuel après discussion détaillée de la situation. Chez les patients jeunes, un traitement le plus tôt possible est à envisager, car tout retardement à partir du cinquième jour aggrave considérablement le taux de rémission complète et la survie globale. Chez les patients âgés (ici au-delà de 60 ans), le temps écoulé jusqu'à l'initiation du traitement semble être moins déterminant [9]. Un retardement du traitement, par exemple en raison d'infections, n'est généralement pas justifié (sauf stabilisation de la situation aiguë).

## Traitement intensif vs traitement palliatif

Lors d'une première étape, il convient de déterminer si le patient se qualifie pour une chimiothérapie intensive visant la rémission et présentant ainsi un potentiel curatif, ou du moins capable de rallonger nettement la durée de vie. Tandis que des patients jeunes peuvent généralement être traités de manière intensive, cela pose problème chez les patients âgés, qui forment toutefois le groupe de patients présentant la plus forte incidence, en raison de la biologie de la maladie et du développement épidémiologique.

Les principes fondamentaux à l'appui d'une décision basée sur des preuves sont, en raison du manque de grandes études randomisées, insuffisants dans le groupe d'âge supérieur. Par ailleurs, des comorbidités significatives représentent souvent un critère d'exclusion de l'étude, de telle sorte que les résultats ont tendance à montrer probablement une surestimation du bénéfice par rapport aux risques. Malgré tout, Löwenberg et al. ont déjà montré en 1998, au sein d'un collectif de patients dont l'âge moyen était de 72 ans, qu'au moyen d'un traitement intensif, les patients atteignaient plus



**Figure 2**

Algorithme thérapeutique chez des patients âgés atteints de LMA.

\* Retard du traitement d'env. une semaine justifiable.

# Décision toujours en accord avec la discussion/l'information intensive avec les patients.

LD AraC = low-dose AraC; HU = hydroxyurée.

Score MDACC [39]. Score SAL [40].

souvent une rémission complète et vivaient plus longtemps que sous mesures d'accompagnement, pour un taux de mortalité identique pendant le traitement précoce, ainsi qu'un taux d'hospitalisation semblable [10]. Les données du registre suédois de leucémie, qui englobe un collectif de patients dont l'âge moyen est de 71 ans et inclut 98% des patients atteints de LMA, sont encore plus révélatrices, puisqu'elles ne proviennent pas d'études présentant des biais de sélection. Dans une comparaison des régions géographiques, il a pu être démontré que, chez les patients d'un âge allant jusqu'à 80 ans, la chimiothérapie intensive, contrairement au traitement à faible dose ou aux soins de soutien optimaux, était moins fréquemment accompagnée d'un décès précoce (mortalité à 30 jours à partir du diagnostic), avec une meilleure survie globale. En outre, les patients ayant atteint une rémission complète présentaient une meilleure qualité de vie avec, par exemple, moins d'hospitalisations [1, 7, 11]. Il est intéressant de constater que la seule publication de ces données, ainsi que l'établissement consécutif de lignes directrices nationales, ont permis d'atteindre une amélioration de 13 à 18% de la survie à 2 ans au sein du groupe des 70–79 ans, amélioration qui, avec l'introduction d'un nouveau médicament, aurait certainement conduit à l'annonce d'un «changement de paradigme» [1]. Les données du registre suédois portant sur la leucémie ont été confirmées récemment par les résultats du programme «Surveillance,

Epidemiology, and End Results» (SEER) aux Etats-Unis: le traitement de la LMA chez les patients âgés jusqu'à 80 ans est associé à une prolongation de la survie [41]. Etant donné que le taux de réponse dépend fortement de la cytogénétique [12–14] et que la pression exercée par le temps concernant l'introduction du traitement chez des patients âgés stables n'est, comme mentionné auparavant, pas si importante, il est pertinent, dans cette situation, d'attendre les résultats de la cytogénétique avant de se décider pour ou contre une induction intensive. La figure 2 montre une ligne directrice relative à la décision thérapeutique chez le patient âgé, que nous appliquons à l'Hôpital Universitaire de Zurich, toujours en prenant en considération la situation de chaque patient.

La chimiothérapie d'induction intensive se déroule sur la base de l'étalon-or, selon le schéma 3+7 (trois jours d'anthacycline se recoupant avec sept jours d'AraC). L'objectif du traitement d'induction est une rémission morphologique complète, c'est-à-dire une réduction des blastes à <5% au niveau de la cytologie médullaire conventionnelle, avec régénération simultanée des valeurs sanguines périphériques (thrombocytes >100 G/l, granulocytes neutrophiles >1,0 G/l). Lors du cycle d'induction, le premier contrôle de la moelle osseuse, au jour 7–10 après la fin du traitement, représente une étape décisive au cours de laquelle la disparition de la leucémie sur le plan morphologique devrait être atteinte (c.-à-d. nombre de blastes <5%). Si cela n'est pas le cas, le pronostic est mauvais, indépendamment d'autres marqueurs génétiques. Chez le patient jeune et en bonne forme, une réinduction est alors généralement pratiquée sans délai, tandis qu'il convient, chez le patient âgé, de procéder à une réévaluation critique et qu'il est possible d'attendre, dans tous les cas, une régénération résiduelle de l'hématopoïèse, afin de déterminer ensuite la stratégie à suivre.

Lorsque après évaluation initiale, il est décidé que le patient ne peut pas être traité de manière intensive, l'AraC à faible dose, en sous-cutané (dans une étude randomisée, meilleure survie globale que sous hydroxyurée [15]) ou la substance plus récente 5-azacitidine sont disponibles en dehors d'études comme traitement standard.

### Gestion de la phase de post-rémission et du suivi

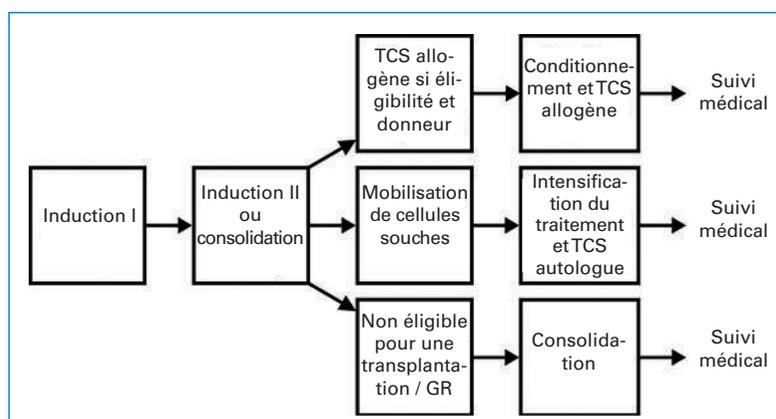
Les options thérapeutiques de post-rémission ou de consolidation, c'est-à-dire le traitement après que la maladie n'est plus mise en évidence sur le plan morphologique dans la moelle osseuse, englobent l'absence de traitement, une autre chimiothérapie intensive, une transplantation de cellules souches sanguines et des principes expérimentaux. De même, le traitement doit être, si possible, poursuivi dans des protocoles d'études. A ce stade, il convient également de toujours adapter le traitement au pronostic et à l'âge biologique.

Les patients jeunes présentant un profil de risque favorable, à savoir par exemple un caryotype normal et une mutation NPM1 isolée, peuvent être traités après l'in-

duction par une chimiothérapie de consolidation. Le standard international courant est constitué de plusieurs cycles d'AraC à haute dose [16]. Dans l'étude HOVON/SAKK-102 en cours de recrutement en Suisse, un deuxième cycle de chimiothérapie d'induction à base d'amsacrine et de cytarabine à dose intermédiaire, ainsi qu'un troisième cycle de chimiothérapie de consolidation à base de mitoxantrone et d'étoposide, ou encore une intensification thérapeutique avec transplantation autologue consécutive de cellules souches sanguines, sont prévus. Initialement, les patients présentant un profil de risque favorable ne se qualifient pas pour une transplantation allogène de cellules souches sanguines. Chez les patients jeunes présentant un profil de risque défavorable, il convient toutefois d'envisager en premier lieu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques; à ce sujet, un net avantage de survie a pu être montré par rapport à une consolidation conservatrice [17]. De même, en cas de constellation intermédiaire de risque, des concepts se basant sur la transplantation allogène de cellules souches sanguines sont de plus en plus favorisés par de nombreux groupes d'études, en raison de taux de guérison insatisfaisants (<50% avec une chimiothérapie conventionnelle).

La figure 3  représente un graphique du traitement courant de la LMA basé sur un principe curatif en Suisse, par analogie avec l'étude en cours HOVON/SAKK-102 pour des patients dont l'âge est ≤65 ans.

Concernant la consolidation chez les patients âgés, il existe des données divergentes issues de différentes études, qui ont vérifié les intensités variées du traitement de maintien [18–20], de telle sorte qu'il est difficile de faire ici une recommandation claire, basée sur des preuves. En règle générale, il apparaît que, dans le cas d'une rémission après induction et de la poursuite d'un bon état général, un traitement de consolidation doit au moins être envisagé. Ici aussi, il convient, si possible, d'envisager un traitement dans le cadre d'études ou de prendre la décision en fonction du profil de risque individuel.



**Figure 3**  
Traitement séquentiel de la LMA avec principe curatif.

## Transplantation allogène de cellules souches sanguines

La transplantation allogène de cellules souches sanguines représente le procédé thérapeutique indiquant l'avantage le plus important en ce qui concerne les taux de guérison à 5 ans (env. 20–30% d'amélioration dans tous les groupes de risque) par rapport à la chimiothérapie de consolidation conventionnelle employée seule. Cependant, cet avantage n'est significatif que lorsque les risques associés au traitement (c.-à-d. la morbidité et la mortalité associées au traitement) sont faibles. Un jeune âge, un bon état général et la disponibilité d'un donneur adéquat en ce qui concerne les caractéristiques HLA sont favorables. Naturellement, un risque plus élevé doit être accepté pour les patients présentant un mauvais pronostic de leucémie, par rapport à ceux ayant déjà montré des taux de guérison positifs avec un traitement conventionnel. C'est pourquoi, les patients présentant un pronostic favorable reçoivent généralement en premier lieu un traitement conventionnel de consolidation, tandis que chez les patients dont le pronostic est mauvais, une transplantation allogène de cellules souches sanguines est envisagée à la première rémission.

En situation intermédiaire de risque, il est tenu compte de manière différentielle dans la recommandation thérapeutique de la disponibilité d'un donneur, de l'évolution du traitement et des complications envisageables associées à la transplantation. Grâce à la disponibilité actuelle de donneurs (env. 19 millions de donneurs enregistrés dans le monde) et au développement de protocoles de transplantation moins accablants, ainsi que de meilleurs traitements de soutien, les patients présentant un risque intermédiaire et les patients âgés (généralement jusqu'à 70 ans) peuvent également profiter de plus en plus du bénéfice de la transplantation allogène de cellules souches sanguines, de telle sorte que chez tous les patients concernés, une discussion, voire un rendez-vous au centre de transplantations allogènes, sont pertinents. Ces concepts thérapeutiques sont également vérifiés dans des études en cours et par la saisie permanente dans des registres de transplantation ([www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)). A ce sujet, il est fait référence à la littérature correspondante et aux publications primaires.

## Surveillance moléculaire et maladie résiduelle minimale

Actuellement, les modifications génétiques moléculaires perceptibles non seulement jouent un rôle essentiel pour la classification pronostique initiale de la LMA, mais représentent également une part de plus en plus importante, en routine clinique, dans la surveillance de la réponse au traitement, de l'évolution et, le cas échéant, de la réapparition de la maladie. A titre d'exemple, la mesure de l'évolution quantitative de NPM1 ou RUNX1-RUNX1T1 peut détecter, bien avant le corrélât morphologique, un début de récurrence en raison de sa sensibilité accrue (3–4 log), ce qui peut, au quotidien clinique, avoir pour conséquence un gain de temps et ainsi une

**Tableau 2**

Stratification du risque selon le protocole HOVON/SAKK-102.

Risque	Sous-groupe	Définition	% patients au diagnostic	% rémission complète après induction
Favorable (GR)	GR1	t(8;21) ou AML-ETO & WBC ≤20	5%	>90%
	GR2	inv(16) ou t(16;16) ou CBF- MYH11	6%	
	GR3	CEBPA muté, aucune monosomie	7%	
	GR4	NPM1 muté sans FLT3-ITD, aucune monosomie, CR après induction I	11%	
Intermédiaire (IR)	IR1	t(8;21) ou AML-ETO & WBC >20	2%	>90%
	IR2	Caryotype normal ou uniquement perte de chromosome X ou Y, WBC ≤100, CR après induction I	17%	
Mauvais (PR)	PR1	Caryotype normal ou uniquement perte de chromosome X ou Y, WBC ≤100, aucune CR après induction I	10%	~75%
	PR2	Caryotype normal ou uniquement perte de chromosome X ou Y, WBC >100	5%	
	PR3	Modification cytogénétique, aucun CBF, aucune monosomie, aucun abn3q26, aucun EVI1	16%	
Très mauvais (VPR)	VPR1	Aucun CBF, monosomie	9%	~60%
	VPR2	Aucun CBF, abn3q26	2%	
	VPR3	Aucun CBF, EVI1 positif	9%	

**Tableau 3**

Liste de vérification d'une nouvelle LMA.

Etape	Question	Vérification	Conséquence
1	I Activation de la coagulation?	Signes d'hémorragie, fibrinogène, Quick, aPTT, TT, antithrombine, D-dimères, thrombocytes	Correction au moyen de facteurs de substitution plasmatiques, fibrogènes, thrombocytes
	II (Danger de) leucostase?	Leucocytes, clinique	Cytoréduction (leucaphérèse)
	III Lyse tumorale/fonction rénale?	Créatinine, acide urique, potassium, phosphate, calcium, LDH	Hydratation, allopurinol/rasburicase, Correction d'électrolytes
2	Diagnostic initial	Origine du diagnostic	Hémogramme différentiel microscopique Immunophénotypage (en cas de blastes périphériques >20% à partir du sang périphérique, sinon aspiration de moelle osseuse) Cytologie et histologie de la moelle osseuse Cytogénétique Génétique moléculaire
3	Patient éligible pour une induction intensive?	Etat de santé/qualité de vie AVANT la maladie; souhait du patient	Si besoin, attendre la cytogénétique (et, le cas échéant, la génétique moléculaire); transfert vers un centre hospitalier
4	Disponibilité d'études?	Critères d'inclusion/de diagnostic remplis	Randomisation et début de traitement

optimisation du traitement de la récurrence. Toutefois, des études correspondantes, qui mettent cela en évidence de manière formelle, n'existent pas encore. La figure 4  montre un exemple de détermination de la maladie résiduelle minimale (MRD) à partir du sang périphérique d'un patient atteint de LMA âgé de 66 ans, avec t(16;16) et le transcrite de fusion CBF- MYH11.

### Situations particulières et mesures de soutien

#### Leucémie aiguë promyélocytaire

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), qui représente un sous-groupe très rare de la LMA et une forme exceptionnelle aussi bien en termes de biologie que par

son traitement, n'est pas traitée en détails dans le présent article. Il convient de mentionner uniquement qu'en raison de la mortalité précoce très élevée, causée par l'activation de la coagulation souvent associée, la LAP doit être reconnue en tant que situation d'urgence. La plupart du temps, cela a lieu au vu des caractéristiques morphologiques promyélocytaïres. La LAP requiert une initiation immédiate du traitement par acide tout-trans-rétinoïque (en cas de suspicion, le traitement doit être débuté) et la stabilisation de la coagulation. En cas de traitement initial réussi, le taux de guérison est >90%.

#### LMA à haute densité cellulaire

Les leucémies aiguës à haute densité cellulaire, en général définies par un nombre de leucocytes >100 G/L,

peuvent entraîner un syndrome leucostatique et s'accompagnent d'une mortalité accrue durant l'induction [21]. La participation du SNC ou des poumons est particulièrement critique, les corrélats cliniques en cas de leucostase centrale englobent céphalées, étourdissements, modifications de l'acuité visuelle et somnolence; une participation pulmonaire peut causer une dyspnée et une hypoxie. La leucostase est une urgence hémato-logique et nécessite un traitement immédiat. Le traitement de choix est une rapide cytoréduction, par exemple par hydroxyurée (Litalir®) par voie orale (50–60 mg par kg de poids corporel par jour) en observant toutes les mesures de précaution pour éviter un syndrome de lyse tumorale. Celles-ci comprennent une hydratation suffisante, l'allopurinol et, en cas de valeurs d'acide urique élevées accompagnées de troubles rénaux, l'administration d'uricase (Fasturtec®). L'objectif du traitement est une réduction du nombre total de leucocytes jusqu'à la disparition complète des symptômes leucostatiques. La leucaphérèse peut initialement représenter une mesure salvatrice, mais elle n'exerce aucune influence sur l'évolution à long terme [22, 23].

#### Activation de la coagulation

Lors de l'établissement du diagnostic, la coagulation activée représente une autre situation d'urgence. Une coagulation intravasculaire disséminée et/ou une hyperfibrinolyse surviennent régulièrement en cas de LAP, mais peuvent également être présentes chez tous les autres sous-types et sont souvent associées à des valeurs leucocytaires élevées et une différenciation (myélo)monocytaire. Les paramètres de la coagulation, y compris le temps de Quick, le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), le temps de thrombine (TT), les taux d'antithrombine, de fibrogène, de D-dimères et de thrombocytes, doivent être contrôlés de près et, si besoin, corrigés par une substitution de plasma, de fibrogène, de facteurs individuels ou de thrombocytes. En cas de coagulation activée accompa-

gnée d'une tendance clinique au saignement, il convient de viser des valeurs thrombocytaires >50 G/l et une concentration fibrogénique >1,0 g/l [24, 25].

#### Prophylaxie anti-infectieuse

Chez des patients atteints de LMA, des phases de neutropénies sévères prolongées (granulocytes neutrophiles <0,5 G/l) surviennent en tant qu'expression d'une granulopoïèse insuffisante dans le cadre de la maladie et/ou en association au traitement suite à des traitements myélotoxiques. Cet état est accompagné d'un risque élevé d'infections généralement bactériennes et fongiques. En vue de la réduction de la morbidité et la mortalité d'origine infectieuse, plusieurs principes interviennent:

- Prophylaxie primaire
- Intervention empirique en cas d'indices cliniques d'une infection (par ex. fièvre)
- Principe préemptif se basant sur un traitement en présence de marqueurs de substitution positifs pour une infection (par ex. résultat tomodensitométriques ou tests sérologiques).

La difficulté de la prophylaxie antibactérienne primaire réside dans l'évaluation, d'une part, d'une réduction de risque de complications infectieuses et, d'autre part, d'une induction de résistances antibiotiques. Les lignes directrices de la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA) et les groupes internationaux d'experts recommandent l'évaluation d'une prophylaxie chez les patients présentant un risque élevé de neutropénies sévères prolongées: l'IDSA encourage une prophylaxie en cas de neutrophiles possibles  $\leq 0,1$  G/l sur sept jours; au niveau international, la limite est fixée à <0,5 G/l [26]. Généralement, l'administration de fluoroquinolones est recommandée, la substance de choix la plus fréquente est, en raison de l'état actuel des études, la lévofloxacine à une dose de 500 mg par jour [27, 28].

Une administration prophylactique de médicaments antifongiques est judicieuse suite à un traitement systémique aplasant et jusqu'à la régénération hématopoïétique (neutrophiles >0,5 G/l). Généralement, le posaconazole 3 × 200 mg par jour par voie orale est recommandé, mais occasionnellement, le fluconazole ou l'itraconazole sont utilisés en prophylaxie primaire [29, 30]. En raison d'interactions possibles, un délai suffisant est à respecter avant les administrations de substances chimiothérapeutiques [31].

#### Développements actuels: traitements ciblés individualisés

Les tentatives visant à améliorer les réussites thérapeutiques de l'étalon-or «3+7», connu depuis des années, par exemple au moyen d'intensification du dosage, n'ont pu jusqu'à présent fournir aucun résultat convaincant [8]. Comme c'est également le cas pour d'autres maladies malignes, on espère développer, grâce à la compréhension grandissante des fondements pathogénétiques moléculaires, de nouveaux principes thérapeutiques ciblés, c'est-à-dire s'attaquant à la modification spécifique à la LMA, avec des effets indésirables

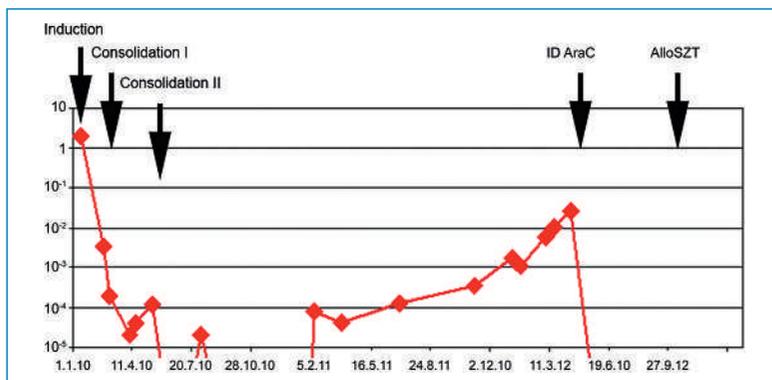


Figure 4

Evolution quantitative du transcrite de fusion CBFβ-MYH11/ABL1 au niveau du sang périphérique sous traitement de la LMA. Après induction I («3+7»), une rémission morphologique a été atteinte, la biologie moléculaire a toutefois encore révélé un résultat positif après le premier et le deuxième traitement de consolidation (HD AraC), qui est ensuite resté négatif pendant cinq mois. Dans des conditions de bien-être total et de vie active, nouvelle détection d'un transcrite croissant sans récurrence morphologique sur un an. En présence d'une rémission morphologique encore existante, un traitement de réinduction par une dose intermédiaire d'AraC (ID AraC) a été mis en place et suivi par une nouvelle rémission moléculaire, durant laquelle, six mois plus tard, presque trois ans après le diagnostic initial, une transplantation allogène de cellules souches sanguines a été pratiquée sans complication, après réduction du traitement préalable (conditionnement).

moindres. A ce sujet, le traitement de la LAP est un modèle à citer: une translocation t(15;17) entraîne la fusion du gène de la leucémie promyélocytaire (PML) avec le récepteur d'acide rétinoïque (RARA). Cette modification génétique provoque un blocage pathologique de la différenciation et la prolifération; l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) inhibe la fonction de la protéine de fusion et les cellules leucémiques mûrissent, ce qui entraîne la réduction massive de la charge leucémique.

Etant donné que, la plupart du temps, une seule modification (épi)génétique ne provoque pas la dégénération maligne d'une cellule souche hématopoïétique ou d'une cellule progénitrice, les principes thérapeutiques qui ne visent qu'une seule structure cible, ne peuvent satisfaire l'exigence d'un traitement induisant la rémission que dans de rares cas. Souvent, des voies de signalisation ou des structures cellulaires sont touchées, qui présentent également une importance dans la fonction physiologique et ne sont que relativement hyperactives en cas de maladie, ce qui conduit à une fenêtre thérapeutique relativement étroite. Par ailleurs, le nombre de cellules peut certes souvent être réduit par des substances ne causant pas de dommages à l'ADN, mais en règle générale, une élimination complète des cellules génétiquement modifiées n'est pas envisageable, contrairement à l'emploi d'un traitement nuisible à l'ADN. Ainsi il s'avère que les substances dites ciblées sont particulièrement prometteuses en tant que médicaments de combinaison ou options thérapeutiques palliatives. A ce sujet, trois groupes de substances ciblées sont présentés à titre d'exemple.

#### Agents déméthylants

Au quotidien hématologique, il n'est guère plus possible de faire abstraction du principe actif déméthylant 5-azacitidine (Vidaza®). Bien qu'il ne soit curatif que dans de très rares cas, le traitement par Vidaza a démontré, selon des données initiales prélevées chez des patients présentant une quantité de blastes de 20–30%, un net avantage en termes de survie globale avec une survie à deux ans de 50%, contre 16% en cas de traitement de soutien optimal, d'AraC à faible dose ou de chimiothérapie intensive [32]. De même, une actuelle étude rétrospective «case-match» a montré que la survie globale chez les patients atteints de LMA sous traitement déméthylant était, en comparaison, aussi bonne que sous traitement intensif, tout en présentant une évolution différente à long terme [33].

L'autorisation en Suisse concerne les patients atteints des maladies suivantes: syndrome myélodysplasique avec risque intermédiaire ou élevé, leucémie chronique myélomonocytaire, ainsi que LMA avec 20–30% de blastes médullaires et dysplasie multi-lignée (selon la classification 2008 de l'OMS). L'objectif de ce traitement est une stabilisation clinique, à savoir une réduction de la fréquence de transfusion et une qualité de vie améliorée au lieu d'une guérison en cas de traitement pouvant être pratiqué de manière adaptée en ambulatoire. Les effets antinéoplasiques sont en partie dus à la déméthylation ou l'hypométhylation de séquences ADN et à la réexpression consécutive de gènes dont l'extinction contribue à l'apparition et à l'entretien de la maladie.

Des effets épigénétiques ne semblent toutefois expliquer qu'une partie de l'efficacité antinéoplasique.

#### Inhibiteurs de FLT-3

Les inhibiteurs de tyrosine kinase-3 de type FMS (FLT3) ne sont jusqu'à présent utilisés que dans des études. Ces substances inhibent de manière plus ou moins sélective cette kinase, qui est souvent constitutivement active par mutation en cas de LMA. Dans de nombreuses études, ces principes actifs en monothérapie se sont avérés efficaces uniquement à court terme et faiblement, n'induisant donc pas une rémission, en accord avec la compréhension biologique de la maladie [34]. Des données concernant des traitements combinés, par exemple au moyen de l'inhibition de voies parallèles de signalisation, sont plus prometteuses [35].

#### Traitement par anticorps à base de gemtuzumab ozogamicin

Bien que largement plus établie dans le traitement de maladies lymphatiques, l'utilisation d'anticorps est également destinée au traitement de néoplasies myéloïdes. Le gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg®) est un anticorps humanisé qui est dirigé contre l'antigène CD33 exprimé à la surface des cellules myéloïdes, et auquel est couplée la substance cytotoxique (causant des dommages au niveau des tubules) calichéamicine. Après fixation, le médicament chimiothérapeutique est injecté de manière relativement ciblée dans les cellules.

Au vu de données convaincantes issues d'une étude à un seul bras de phase 2, indiquant des taux de rémission de près de 25% chez des patients présentant une première récurrence de LMA [36], GO a été brièvement autorisé aux Etats-Unis, avant d'être retiré du marché en raison d'un bénéfice décevant en cours d'utilisation et du soupçon d'une mortalité accrue associée au traitement. Des données récemment publiées par Burnett et al. ont montré, au sein d'un collectif de patients dont l'âge moyen était de 67 ans et en cas d'addition de GO au traitement d'induction, une réduction statistique significative du risque de récurrence pour une toxicité associée au traitement comparable [37]. Une méta-analyse réalisée auprès de plus de 2000 patients montre une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale. De même, les données françaises de Castaigne et al. mettent en évidence un effet additif favorable [38]. Ces résultats prometteurs rendent la substance intéressante justement pour les groupes de patients âgés; d'autres études cliniques pouvant soutenir la renaissance de la substance sont nécessaires.

#### Remerciements

Nous remercions le professeur Tschinda ainsi que les docteurs Arn et Goede pour la mise à disposition d'images.

#### Correspondance:

Prof. Markus G. Manz  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[markus.manz\[at\]usz.ch](mailto:markus.manz[at]usz.ch)

#### Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).