

LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES DE L'ADULTE (LAM)

Les LAM constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. La classification OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes.

L'incidence des LAM chez l'adulte est de 5 à 8/100.000 par an en Europe ; elle augmente avec l'âge, surtout après 50 ans. Le taux de mortalité est de 4 à 6/100.000 par an. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

En raison de sa spécificité, la prise en charge des LAM doit se faire dans des unités d'hématologie spécialisées, disposant des compétences d'hématologistes cliniciens qualifiés travaillant dans une structure dédiée (chambres « propres »), et bénéficiant d'un plateau de biologie spécialisé en hématologie, et compétent en microbiologie/mycologie. Une unité de greffes de moelle, un poste de l'Etablissement Français du Sang et un service de réanimation polyvalente doivent se trouver dans l'hôpital ou à proximité, et doivent avoir des liens privilégiés avec l'unité d'hématologie.

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LAM nécessite un examen des frottis sanguins et médullaires par des cytologistes entraînés. Le bilan minimal doit comporter une étude morphologique (critères FAB et signes de dysplasie) et cytochimique (peroxydases), une étude cytogénétique de la moelle (caryotype et FISH), une étude en biologie moléculaire (réarrangements géniques résultant des anomalies chromosomiques). La déclinaison des examens est celle que préconise le référentiel RuBIH.

Chaque fois que possible, il faut conserver des blastes viables (cellulothèques), de l'ADN et de l'ARN tumoral, ainsi que du sérum.

B - EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

L'interrogatoire précise les comorbidités antérieures et recherche le caractère secondaire éventuel de l'hémopathie (exposition toxique, radio ou chimiothérapie antérieure pour néoplasie, syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique).

L'examen apprécie l'indice de performance (*performans status selon OMS, Karnofsky*), les manifestations tumorales, les signes infectieux.

Le bilan comporte une évaluation de la fonction cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire), un bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), une ponction

lombaire en cas de signe d'appel neurologique ou d'hyperleucocytose > 100G/l, un bilan pré-transfusionnel.

Toute fièvre doit être explorée avant traitement par hémocultures, prélèvements des sites suspects, radiographie thoracique voire scanner en cas de signes d'appel pulmonaires.

Un typage HLA doit être effectué dès que possible chez les patients candidats potentiels à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et leur fratrie.

C - FACTEURS PRONOSTIQUES

L'âge supérieur à 60 ans, le sous-type défini par le caryotype et la biologie moléculaire, la nature secondaire de la LAM, l'hyperleucocytose initiale, le *performans status* (supérieur à 2) sont des critères de mauvais pronostic reconnus. Le caryotype en lui-même est le facteur prédictif le plus fort de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute. Les anomalies sont classées en 3 catégories : (1) bon risque : LAM avec t(15;17) correspondant aux LA promyélocyaires, t(8;21), inv(16), ou leurs équivalents moléculaires, qui sont de pronostic favorable (2) mauvais risque : LAM à caryotype complexe ou avec -5/del(5q), -7, anomalies 3q, t(6;9), t(9;22) (3) risque intermédiaire pour les LAM à caryotype normal ou avec anomalies autres. Dans cette catégorie, qui représente un peu plus de 50% des patients, la détection en biologie moléculaire d'une duplication de Flt3 ou d'un réarrangement de MLL fait passer ces patients dans le groupe de mauvais pronostic. Il existe d'autres classifications, certaines avec des différences importantes (portant notamment sur 11q23).

D - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les sujets jeunes, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur la chimiothérapie intensive. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation et, hors les bons pronostics, une intensification.

La rémission complète (RC) est un préalable nécessaire à la survie à long terme. Evoquée par l'hémogramme (absence de blastes circulants, $PN > 1.10^9/l$, plaquettes $> 100.10^9/l$), la RC doit être confirmée par un frottis médullaire riche, comportant moins de 5% de cellules blastiques et ne montrant pas de corps d'Auer. Si une anomalie clonale est décelée au diagnostic, l'évaluation de la maladie résiduelle peut être utile.

D'une façon générale, il est important d'inclure chaque fois que possible les patients dans des essais thérapeutiques prospectifs multicentriques. Le malade doit toujours être précisément informé des avantages et inconvénients des options thérapeutiques.

Les patients très âgés ou jugés inaptes à supporter un traitement intensif ($OMS > 2$ ou lourdes comorbidités) se verront proposer un traitement de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, par exemple par de faibles doses d'aracytine (Ara-C).

E - TRAITEMENT DES LAM DU SUJET JEUNE

1. Chimiothérapie d'induction

Il est nécessaire avant de débiter la chimiothérapie, de disposer d'une voie d'abord veineux de calibre suffisant, de corriger les désordres métaboliques et d'instaurer une antibiothérapie à large spectre, après prélèvements bactériologiques, en cas de fièvre ou de foyer infectieux. Les formes hyperleucocytaires doivent recevoir un traitement précoce par hydroxyurée lorsque la chimiothérapie d'induction est différée (caractérisation de la leucémie ou des facteurs pronostiques). Un état septique instable doit autant que possible être contrôlé avant l'initiation de la chimiothérapie d'induction.

Le régime standard de cette chimiothérapie d'induction associe une anthracycline (daunorubicine : 45 à 60 mg/m²/jour pendant 3 jours, idarubicine ou mitoxantrone : 36 à 40 mg/m² en dose totale délivrée sur 3 à 5 jours) et l'Ara-C : 100 à 200 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 7 à 10 jours. L'utilisation d'Ara-C à fortes doses (1 à 3g/m²/12 heures sur 1 à 3 heures) ou l'adjonction d'un autre cytostatique (étoposide, thioguanine) n'améliorent pas significativement les résultats. Les doses et les modalités optimales d'utilisation des anthracyclines ne sont pas définies.

L'induction des LA promyélocytaires doit comporter au moins une anthracycline et de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA : 45mg/m²/j).

2. Traitement de consolidation/intensification/entretien

Après l'obtention d'une RC, les patients doivent recevoir sans délai, si leur état clinique le permet, une à quatre cures de consolidation. Il n'y a pas de consensus concernant le nombre optimal de cures nécessaires ni sur un schéma préférentiel. L'effet bénéfique de l'Ara-C à fortes doses pendant cette phase a été clairement démontré chez l'adulte jeune porteur de LAM s'accompagnant de t(8;21) ou d'inv(16). Les études actuelles préciseront l'intérêt prédictif et l'impact thérapeutique du suivi de la maladie résiduelle par biologie moléculaire.

A l'exception des patients avec cytogénétique favorable (t(15;17), t(8;21) et inv(16)), une allogreffe doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC, et disposant d'un donneur HLA identique familial. La greffe allogénique de CSH en RC1 donne la meilleure efficacité anti-leucémique avec le taux de rechutes le plus faible, mais la mortalité liée à la procédure est plus importante qu'après autogreffe ou chimiothérapie intensive. Les résultats de l'autogreffe de moelle comparés à ceux de la chimiothérapie intensive sont similaires en termes de survie, même si la survie sans maladie pourrait être meilleure dans le bras autogreffe. L'orientation thérapeutique doit tenir compte de l'âge et de l'état clinique du patient, des caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques de la LAM. Dans un certain nombre de sous-groupes d'individualisation récente, les indications respectives de ces trois options ne sont pas fermement établies. Il en est ainsi (liste non exhaustive) des caryotypes normaux CEBPA+, des caryotypes normaux non hyperleucocytaires, non MLL+, non EVI1+, des caryotypes complexes où l'allogreffe n'apporte pas davantage... Il n'y a pas d'argument pour préconiser une chimiothérapie d'entretien dans les LAM de l'adulte jeune ayant reçu consolidation et intensification.

Dans les LA promyélocytaires, une ou plusieurs consolidations de chimiothérapie comportant une anthracycline sont nécessaires. L'objectif du traitement est la rémission moléculaire (transcrit PML-RARA non détectable en RT-PCR). Après la consolidation, il n'y a pas d'intérêt à prévoir une intensification avec greffe. En revanche, l'effet bénéfique d'un traitement d'entretien par ATRA et chimiothérapie a été démontré. La recherche régulière du transcrit de fusion par la suite est recommandée car sa réapparition est associée à une probabilité forte de rechute.

F - TRAITEMENT DES LAM DU SUJET AGE

Il faut regrouper très rapidement au diagnostic les éléments pronostiques péjoratifs : fragilité liée au terrain, comorbidités associées, cytogénétique défavorable, LA secondaire, expression du gène MDR.

La chimiothérapie d'induction est similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, mais elle ne sera appliquée que si les risques de toxicité ou de résistance du clone leucémique n'apparaissent pas excessifs. Certains patients (PS>2, âge>80 ans, présentant des signes infectieux ou des comorbidités) sont jugés inaptes à recevoir ce type de chimiothérapie ; l'objectif est alors la qualité de vie et le patient se verra proposer un traitement de support couplé à une chimiothérapie palliative (hydroxyurée, l'Ara-C à faibles doses, quant à elle, n'étant pas strictement palliative avec 18% de RC dans l'essai MRC...). Ailleurs, les caractéristiques péjoratives de la maladie (cytogénétique défavorable, expression de MDR, LA secondaire) peuvent conduire à modifier la chimiothérapie ou à proposer une autre approche comme les traitements ciblés actuellement en cours d'évaluation. Il n'y a pas de schéma établi pour le traitement post-RC chez le sujet âgé. L'administration d'une chimiothérapie de consolidation est parfois problématique. Une chimiothérapie d'entretien prolongée (Ara-C à faibles doses) peut donner de meilleurs résultats qu'une consolidation seule. Le développement des allogreffes à conditionnement non myéloablatif est actuellement en évaluation.

G - TRAITEMENT DES RECHUTES ET DES LAM REFRACTAIRES

Dans ces situations, la durée médiane de RC sans allogreffe est d'un an environ. Le pronostic dépend avant tout de la durée de la RC1. Les rechutes tardives répondent dans plus de la moitié des cas à une chimiothérapie classique basée sur l'Ara-C à fortes doses. La deuxième RC doit, chaque fois que possible, être intensifiée par une greffe allogénique. Interviennent dans la discussion l'état général, le degré de compatibilité avec le donneur et l'âge du patient pour le choix du conditionnement.

Le traitement des rechutes de LA promyélocytaire repose sur le trioxyde d'arsenic. Dans les rechutes tardives, cependant, la reprise ATRA-chimiothérapie peut s'avérer efficace. L'anticorps monoclonal anti-CD33 couplé à la calichéamycine (Mylotarg®) a aussi démontré une efficacité dans cette situation.

Les LAM réfractaires et les rechutes précoces survenant à moins d'un 1 an de RC1 sont de pronostic redoutable. Des essais thérapeutiques de phase I et II doivent, si possible, être proposés à

ces patients, sauf si l'option d'une allogreffe dans de bonnes conditions de compatibilité n'avait pas été retenue en RC1.

H - TRAITEMENT DE SUPPORT

L'insuffisance médullaire due à la leucémie ou post-thérapeutique doit être compensée :

- l'anémie au dessous de 8g/dl (seuil plus élevé en cas de mauvaise tolérance) par des concentrés érythrocytaires phénotypés.
- la thrombopénie extrême ($<10.10^9/l$ voire $20.10^9/l$ dans de nombreux centres) par des transfusions de plaquettes. En cas d'inefficacité transfusionnelle avec immunisation HLA, des donneurs HLA compatibles doivent être recherchés.
- Les infections dues à la neutropénie prolongée doivent être traitées par une antibiothérapie empirique à large spectre, couvrant les bacilles Gram négatifs et le streptocoque, dès l'apparition de la fièvre, après prélèvements bactériologiques (hémocultures systématiques). Une association de bétalactamine à large spectre + aminoside en première intention, à adapter éventuellement ensuite en fonction du résultat des prélèvements bactériologiques et de la localisation des foyers infectieux, est la règle.
- Le risque aspergillaire, fonction de la durée de l'aplasie, doit être réduit au minimum par le contrôle de l'air, la surveillance de l'antigénémie aspergillaire, et le scanner pulmonaire devant le moindre signe d'appel.

I - UTILISATION DES FACTEURS DE CROISSANCE (FC)

Deux stratégies d'utilisation des FC granulocytaires ont été évaluées :

- L'administration du FC après la chimiothérapie permet de réduire significativement la durée de la neutropénie (de 2 à 7 jours) et de réduire le plus souvent la durée d'hospitalisation et le coût des traitements anti-infectieux. Il n'y a pas toutefois d'impact significatif sur l'incidence des infections graves, la mortalité infectieuse et le taux de RC. Cette approche n'expose pas au risque de stimulation du clone leucémique. Elle peut être proposée chez certains patients à haut risque infectieux et chez le sujet âgé.
- L'administration de FC granulocytaire pendant la chimiothérapie a fait la preuve de son efficacité dans une seule étude (Löwenberg et al, 2003).

J - GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RUBIH : LAM DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

Indispensable/obligatoire ^a		Recommandé/Protocolaire ^b		En évaluation/Optionnel ^c
LAM	Niveau	LAM	Niveau	LAM
A/ DIAGNOSTIC				
5 lames ou cytospin, DMSO, inhnase	A/B			
OUI	A			
OUI si MPO <10%	A	autres cas: OUI si intention de traitement	A	
		Efflux Rhodamine,	A/B	BCL2 A/B
OUI	A			
FISH(k intermédiaire)	A			
FISH ou RTPCR si M1-M2-M4 et échec K(< 60ans)	A			
FISH si discordance morph et K	A			
FISH ou RTPCR (M1-M2-M4) et échec(<60 ans)	A	FISH ou RTPCR (M1-M2-M4)et K intermédiaire	A	
		OUI (hors CBF)	B	
		LAM 7	B	
		oui si échec K	A	
		OUI	B	
		OUI K intermédiaire	B	
		OUI (hors CBF et LAP)	B	
		OUI (CBF)	B	
				OUI (K complexe et/ou pseudopelger, réfractaire) B
				OUI (LAM0 ou +21) B
				Lam 7 (tri21) B
				OUI B
				OUI (si suivi MRD) B

B/ SUIVI						
		OUI	A/B			
OUI (RC, avant greffe)	A					
		OUI (si anomalies au diagnostic)	A			
					OUI	B
		OUI (diag, fin d'induction, fin conso, puis tous les 6 mois)	B			
		OUI(idem pmlrara)	B			
		OUI(idem pmlrara)	B			
		OUI (ADN>ARN)	B			
		OUI	B			
					OUI (SANG)	B
					OUI (RQ-PCR)	B
C/ RECHUTE						
		OUI	A/B			
OUI	A					
		OUI	A			
		CD33, Efflux (si non fait au diagnostic)	A/B			

REFERENCES

- Castaigne S, Cordonnier C, Fenaux P, et al. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Hématologie* 2004;10:80-96.
- National Comprehensive Cancer Network NCCN. Appelbaum FR, Baer MR, Carabasi MH et al. NCCN practice guidelines for acute myelogenous leukemia. *Oncology* 2000;14:53-61.
- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report on the NCI-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-819.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-9.
- Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia : a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:626-9.
- GFCH. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës myéloïdes établies par le Groupe Français de Cytogénétique hématologique (GFCH). *Pathologie Biologie* 2004;52:248-50.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in LAM: analysis of 1,612 patients entered into the MRC LAM 10 trial. *Blood* 1998;92:2322-2333.
- Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, et al. Acute myeloid leukaemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997;89:323-9.
- The AML Collaborative Group. A systemic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1998;103:100-9.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- Zittoun RA., Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *New Engl J Med* 1995;332:217-23.
- Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997;90:2978-86.