

COMMENT JE TRAITE...

La leucémie myéloblastique aiguë (LMA) du sujet âgé en bon état général

M. LEJEUNE (1), Y. BEGUIN (2), B. DE PRIJCK (3) M. F. FASSOTTE (3), G. FILLET (4), F. BARON (5)

RÉSUMÉ : Cet article décrit le traitement actuel de la leucémie myéloblastique aiguë chez le sujet âgé en bon état général, puis discute brièvement de quelques perspectives thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Leucémie myéloïde aiguë - Chimiothérapie - Transplantation

INTRODUCTION

Le terme «leucémie myéloblastique aiguë (LMA)» regroupe un nombre d'affections malignes de la cellule souche hématopoïétique dans lesquelles on observe, d'une part, une incapacité des cellules souches hématopoïétiques malades à se différencier, et, d'autre part, une prolifération anormalement élevée de ces mêmes cellules souches aboutissant à l'accumulation de cellules non fonctionnelles appelées myéloblastes (1). Le traitement de la LMA chez le patient jeune (< 55/60 ans) est bien établi (1). Excepté pour les patients ayant une LMA-M3 (leucémie aiguë promyélocyttaire), le traitement consiste en la réalisation d'une cure de chimiothérapie d'induction associant la cytarabine à la daunorubicine ou à l'idarubicine, et parfois à un troisième agent comme l'étoposide (2). Cette chimiothérapie d'induction permet d'obtenir une rémission complète chez approximativement 60 à 75% des patients, et est suivie d'une cure de consolidation intensive associant généralement les mêmes médicaments (2). Pour les patients qui ont un donneur familial HLA-identique, la suite du traitement consiste en une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) (2, 3) avec peut-être comme exception les patients qui ont une cytogénétique favorable (Tableau I, *vide infra*). Pour les autres patients, le traitement consiste soit en une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-HSCT, c.à.d. greffe avec les propres cellules souches hématopoïétiques du patient) ou en la réalisation d'une (ou de 2) cure(s) supplémentaire(s) de chimiothérapie intensive, sauf pour les patients ayant une cytogénétique défavorable qui sont, eux, éligibles pour une allo-HSCT avec un donneur non familial. La survie sans leucémie à 4 ans est approximativement de

How I TREAT...ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN OLDER PATIENTS WITH GOOD PERFORMANCE STATUS

SUMMARY : This article describes the treatment of acute myeloid leukemia in older patients with good performance status, and then discusses briefly some future therapeutic perspectives.

KEYWORDS : Acute myeloid leukemia - Chemotherapy - Transplantation

55-60 % pour les patients traités par une allogreffe, de 40-50% pour ceux traités par une autogreffe, et de 30% pour ceux traités uniquement par de la chimiothérapie (2). Les meilleurs résultats chez les patients ayant reçu une allogreffe sont liés à une diminution importante de leur risque de rechute (2, 3) en raison, d'une part, des doses massives de chimio/radiothérapie données dans le régime de conditionnement à l'allogreffe, et, d'autre part, à la destruction des cellules leucémiques résiduelles du receveur par les lymphocytes T du donneur contenus dans la greffe (effet de la greffe contre la leucémie) (4). L'effet bénéfique de l'allogreffe s'observe principalement chez les patients les plus jeunes (< 35 ans) (3), en raison du risque de mortalité lié à l'allogreffe classique qui augmente avec l'âge du receveur (3). Les principaux facteurs pronostiques de la LMA chez le patient jeune sont le caryotype des cellules de la moelle osseuse qui permet de

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES LMA CHEZ LES PATIENTS JEUNES (< 60 ANS) VERSUS LES PLUS ÂGÉS (≥ 60 ANS) (1, 2, 5, 6)

Caractéristiques	Patients jeunes (< 60 ans)	Patients âgés (≥ 60 ans)
Incidence annuelle (par million d'habitants /an)	2	18
Cytogénétique favorable [t(8 ;21); inv 16 or t (16 ;16); t(15 ;17)]	15-30%	5-10%
Cytogénétique défavorable [-7 ; +8; caryotype complexe]	15-30%	40-50%
LMA secondaire	≈10%	25-50%
Expression de MDR1	35%	70%
Survie à 5 ans	30-65%	5-15%
Rémission complète après 1 induction	60-75%	40-60%
Mortalité liée au traitement après une cure d'induction	5-10%	25-30%

MDR1 : Multidrug Resistance Gene

(1) Etudiante en Médecine, Université de Liège.
(2) Directeur de Recherche du FNRS, Service d'Hématologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Chef de Clinique, (5) Chercheur qualifié du FNRS, Service d'Hématologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.
(4) Professeur ordinaire, chef des Services d'Hématologie clinique et d'Oncologie médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

définir 3 groupes pronostiques (risque cytogénétique faible, risque cytogénétique intermédiaire, et risque cytogénétique élevé), et certaines anomalies moléculaires de mauvais pronostic comme par exemple la duplication en tandem de FLT3.

L'âge médian au diagnostic d'une LMA est de 67 ans (1). Alors que, comme nous venons de le voir, approximativement 40-55% des patients jeunes atteints de LMA ont une survie sans leucémie prolongée (2), la survie sans leucémie des patients âgés de plus de 60 ans est médiocre (< 20% à 4 ans) (5). Ces différences sont dues à de nombreux facteurs liés, d'une part, à la LMA elle-même, et, d'autre part, au patient (Tableau I).

RAISONS DU MAUVAIS PRONOSTIC DE LA LAM CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES (TABLEAU I)

FACTEURS LIÉS À LA LMA

Cytogénétique

La cytogénétique est le facteur pronostique le plus important des LMA. Elle est plus souvent mauvaise chez les personnes âgées que chez le sujet jeune. En effet, de 15 à 30 % des patients jeunes ont une cytogénétique favorable contre seulement 5 à 10 % des patients âgés. Réciproquement, l'incidence de cytogénétique défavorable est de 15 à 30% chez les patients jeunes, mais s'élève à 40 à 50% chez les patients âgés (3, 6).

Expression du gène MDR (MultiDrug Resistance)

Le MDR code pour une protéine membranaire, la gp170, une pompe entraînant un flux de cytotoxiques (incluant de nombreux agents de chimiothérapie) du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. L'expression de ce gène est associée à un plus faible taux de rémission complète et à une chimiorésistance accrue. Cette glycoprotéine est présente chez 60-70% des patients de plus de 56 ans, alors qu'elle n'est exprimée que chez 30-35% des patients plus jeunes (6).

FACTEURS LIÉS AU PATIENT

Contre-indication aux greffes myéloablatives

L'âge avancé constitue une contre-indication aux deux formes de traitement de la LMA les plus efficaces : l'allo-HSCT classique (myéloablative), et l'auto-HSCT, en raison de la toxicité importante des fortes doses de chimio/radiothérapie données lors du régime de condi-

tionnement à la greffe, lorsque administrées à des patients âgés.

L'indice de performance (PS : Performance Status)

Les patients âgés ont plus fréquemment un mauvais PS que les patients jeunes. Le risque de décès lors des cures de chimiothérapie augmente considérablement chez les patients ayant un mauvais PS. Dès lors, l'administration d'une cure de chimiothérapie d'induction n'est généralement recommandée que chez les patients présentant un PS ≤ 2 (5).

Altération des cellules souches normales liées à l'âge

En vieillissant, les cellules souches médullaires accumulent une série de mutations. En plus de cette évolution naturelle, les LMA des personnes âgées sont plus souvent secondaires à un syndrome myélodysplasique ou à un traitement chimiothérapeutique ou radiothérapeutique antérieur (6). Les cellules leucémiques peuvent alors être porteuses de nombreuses mutations, et plusieurs clones leucémiques peuvent coexister. Les cellules malades disposent ainsi de plusieurs mécanismes de résistance à la chimiothérapie. De plus, l'altération des cellules souches normales liée à l'âge explique, au moins en partie, la moins bonne tolérance hématologique des patients âgés à la chimiothérapie et la régénération plus lente des cellules sanguines normales.

Comorbidités

Les patients âgés sont plus fréquemment atteints de pathologies chroniques qui diminuent leur résistance à la maladie et leur tolérance au traitement chimiothérapeutique. Par exemple, l'insuffisance cardiaque sévère contre-indique l'utilisation des anthracyclines (rubidomycine, idarubicine).

PERSPECTIVE DANS LE TRAITEMENT DES LMA DU SUJET Âgé : LA MINI-ALLOGREFFE DE CELLULE SOUCHES HÉMATOPOÏTIQUES

Il est bien établi que l'activité anti-leucémique des allo-HSCT provient non seulement de l'éradication des cellules tumorales par les fortes doses de chimio/radiothérapie données lors du régime de conditionnement à l'allogreffe, mais également de la destruction des cellules tumorales par les cellules immunitaires du donneur contenues dans la greffe (effet de la greffe contre la tumeur) (4). Ces observations ont conduit plusieurs groupes d'investigateurs à développer de nouveaux protocoles d'allogreffes après un

régime de conditionnement non myéloablateur (c'est-à-dire ne détruisant pas la moelle du receveur) encore appelées «mini-allogreffes». Ces dernières sont basées sur une approche en deux étapes :

1) administration d'un traitement très immunosuppresseur permettant le contrôle de la réaction de l'hôte contre la greffe (permettant ainsi la prise de la greffe) et de la réaction de la greffe contre l'hôte (GVHD) une complication redoutable des allogreffes consistant au rejet des organes sains du receveur par les lymphocytes du donneur présents dans le greffon et,

2) la destruction des cellules leucémiques par l'effet de la greffe contre la tumeur (7, 8).

Plusieurs études de phase I-II ont démontré que les mini-allogreffes étaient réalisables chez les patients âgés de 55 à 70 ans, et permettaient une survie sans leucémie de 40 à 60% à 3 ans chez les patients en rémission complète au moment de la greffe (9-13). D'autres études ont comparé rétrospectivement les résultats des mini-allogreffes et des allo-HSCT classiques chez les patients âgés de 50 à 60 ans, atteints de LMA en rémission complète, et ayant un donneur familial HLA-identique (14, 15). Ces études ont démontré que la survie sans leucémie était identique avec ces 2 types d'allogreffe, les patients recevant une mini-allogreffe ayant un risque de rechute plus élevé mais un risque de mortalité lié à la greffe plus faible que ceux ayant bénéficié d'une allogreffe classique. Une particularité importante des mini-allogreffes est que, contrairement à ce qui est observé en cas d'allogreffe classique où les résultats sont meilleurs lorsqu'un donneur familial HLA-identique est utilisé, les résultats sont au moins aussi bons en cas de mini-allogreffe utilisant un donneur non familial HLA-compatible (10). Chez le sujet plus âgé, il est particulièrement important de pouvoir estimer quels sont les patients qui sont candidats à une mini-allogreffe et ceux qui ne le sont pas, soit en raison d'un mauvais état général, soit à cause de comorbidités. Ces considérations ont conduit Sorror et coll. à développer une échelle permettant de quantifier les différentes co-morbidités ayant un impact significatif sur le risque de mortalité lié à la greffe (16). Une étude récente a démontré que cette échelle pourrait permettre d'orienter au mieux le traitement chez les patients atteints de LMA (17).

LE TRAITEMENT À LIÈGE DE LA LMA DU SUJET ÂGÉ EN BON ÉTAT GÉNÉRAL

Le traitement en 2007 du sujet âgé en bon état général comporte une cure de chimiothérapie

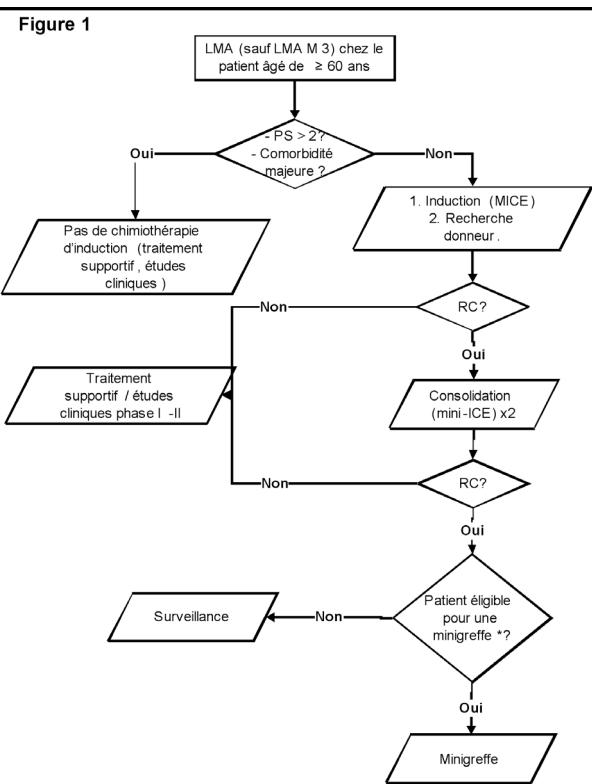


Figure 1. Traitement en 2007 de la LMA du sujet âgé en bon état général.

* Les critères d'éligibilité à la mini-allogreffe consistent en :

- 1) la présence d'un donneur HLA-compatibile,
- 2) un relativement bon état général ($PS \leq 2$),
- 3) l'absence d'infections actives au moment de la greffe, et
- 4) un nombre de comorbidités acceptable.

Ce protocole est actuellement soumis à l'EORTC, groupe leucémie.

pie d'induction, deux cures de chimiothérapie de consolidation, puis une mini-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles (Fig. 1).

CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION

La chimiothérapie d'induction chez le patient âgé (comme chez le sujet jeune) associe généralement une anthracycline à la cytarabine. Le schéma d'induction utilisé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC, groupe dont notre service fait partie) chez les patients âgés de plus de 60 ans en bon état général consiste en une polychimiothérapie de type MICE (mitoxantrone 7 mg/m² i.v. aux jours 1, 3, et 5; cytarabine 100 mg/m² par jour en perfusion continue du 1 au jour 7; et étoposide 100 mg/m² i.v. aux jours 1 à 3) (18).

CHIMIOTHÉRAPIE DE CONSOLIDATION

Le traitement de consolidation utilise souvent les mêmes cytostatiques, administrés de façon légèrement différente (18). Le schéma de consolidation utilisé par l'EORTC chez les patients

âgés de plus de 60 ans consiste en deux cures de mini-ICE données par voie i.v. (idarubicin 8 mg/m² i.v. aux jours 1, 3 et 5; étoposide 100 mg/m² i.v. aux jours 1-3; et cytarabine 100 mg/m² en perfusion continue aux jours 1-5) ou *per os*/sous-cutané (idarubicin 20 mg/m² *per os* aux jours 1, 3 et 5; étoposide 100 mg/m² *per os* deux fois par jour aux jours 1-3; et cytarabine 50 mg/m² s.c., 2 fois par jour, aux jours 1-5) (5). L'administration du mini-ICE par voie orale/sous-cutanée s'est révélée aussi efficace mais moins毒ique que le schéma donné par voie intraveineuse (5).

PRÉVENTION DE LA RECHUTE

Approximativement 70% des patients rechutent après le traitement d'induction/de consolidation (5), démontrant qu'il est nécessaire de trouver des stratégies permettant de diminuer le risque de rechute chez les patients âgés atteints de LMA. Comme mentionné précédemment, chez les patients jeunes, l'allo-HSCT a permis de diminuer dramatiquement le risque de rechute des patients atteints de LMA (2, 3). Puisque les études récentes ont démontré l'efficacité des minigreffes dans la LMA, le traitement de la LMA du patient âgé doit probablement comprendre une mini-allogreffe lorsqu'elle est possible. Nous entendons par possible :

- 1) la présence d'un donneur HLA-compatible,
- 2) un relativement bon état général du patient (PS ≤ 2),
- 3) l'absence d'infections actives au moment de la greffe,
- 4) un nombre de comorbidités acceptable.

IMPACT DE L'UTILISATION DES FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOIÉTIQUES

Les bénéfices observés dans les différentes études concernant l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) sont une diminution de la durée de la neutropénie et une diminution du nombre d'épisodes infectieux lorsque le G-CSF est administré après la chimiothérapie, et une augmentation du nombre de rémissions complètes lorsque le G-CSF est donné pendant la chimiothérapie (via un «priming» des myoblastes). Par contre, il n'y a pas d'augmentation du taux de survie à long terme avec les facteurs de croissance.

AUTRES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs nouveaux agents ont également été étudiés chez les patients âgés atteints de

LMA. Les plus prometteurs sont peut-être les inhibiteurs de FLT3, les inhibiteurs des farnesylyl transférases, et le Gemtuzumab Ozogamicin. D'autres substances comme la clofarabine, ou les inhibiteurs de mTor sont également en cours d'étude.

INHIBITEURS DE FLT3

Approximativement 1/3 des patients atteints d'une LMA sont porteurs d'une mutation activant FLT3. Les leucémies ayant une duplication en tandem de FLT3 répondent moins bien aux traitements habituels de la LMA et ont un pronostic médiocre. Un traitement spécifique par voie orale dirigé contre cette cible permet de diminuer le nombre de blastes chez les patients ayant une mutation activant FLT3 (19, 20). Les inhibiteurs de FLT3 sont actuellement étudiés en combinaison avec une chimiothérapie classique pour en améliorer l'efficacité.

INHIBITEURS DES FARNESYL TRANSFÉRASES (FTI)

Les FTI inhibent la croissance des cellules de LMA par des mécanismes complexes et variés (21). De façon remarquable, les FTI permettent d'obtenir des rémissions complètes ou partielles chez certains patients atteints de LMA réfractaire, tout en étant relativement bien tolérés (21). Leur rôle chez le sujet âgé fait actuellement l'objet d'études prospectives de phase II-III.

LE GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (GO)

Le GO (Mylotarg®) est un anticorps monoclonal anti-CD33 conjugué à une toxine puissante (la calicheamicin) (22). Approximativement 90 % des patients atteints d'une LMA ont des blastes porteurs de l'antigène de surface CD33. Le GO s'est révélé efficace chez les patients âgés de 60 ans ou plus en première rechute non traitée, puisqu'il permet d'obtenir des rémissions complètes chez approximativement 25-30% des patients (22). L'effet secondaire le plus important du GO est une toxicité hépatique pouvant aller jusqu'à une maladie veino-occlusive du foie, particulièrement lorsque ce traitement est associé à une greffe de cellule souche hématopoïétique. Le GO est actuellement testé par l'EORTC dans une étude de phase III en supplément d'une chimiothérapie classique.

CONCLUSION

En 2007, le pronostic des patients âgés atteints de LMA reste sombre. Cependant, l'utilisation de nouvelles armes thérapeutiques comme la mini-allogreffe de cellules souches hématopoïé-

tiques ou de nouveaux médicaments actuellement en cours d'étude (comme les inhibiteurs de FLT3, les FTI ou le GO) devrait permettre d'améliorer significativement les perspectives de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA.— Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004, 98-117.
2. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al.— Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 217-223.
3. Suciu S, Mandelli F, de Witte T, et al.— Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CRI) : an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood*, 2003, **102**, 1232-1240.
4. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al.— Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*, 1979, **300**, 1068-1073.
5. Jehn U, Suciu S, Thomas X, et al.— Non-infusional vs intravenous consolidation chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: final results of the EORTC-GIMEMA AML-13 randomized phase III trial. *Leukemia*, 2006, **20**, 1723-1730.
6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al.— Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 2006, **107**, 3481-3485.
7. Baron F, Storb R.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders (Review). *Molecular Therapy*, 2006, **13**, 26-41.
8. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al.— Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1993-2003.
9. Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al.— Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 9387-9393.
10. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al.— Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 444-453.
11. Blaise DP, Michel BJ, Faucher C, et al.— Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. *Cancer*, 2005, **104**, 1931-1938.
12. Baron F, Storb R.— Hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia in complete remission. *Curr Opin Hematol*, 2007, **14**, 145-151.
13. de Lima M, Giralt S.— Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol*, 2006, **43**, 107-117.
14. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al.— Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*, 2005, **19**, 2304-2312.
15. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al.— Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*, 2006, **20**, 128-135.
16. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al.— Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005, **106**, 2912-2919.
17. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al.— Comorbidity and Disease Status Based Risk Stratification of Outcomes Among Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 4246-4254.
18. Amadori S, Suciu S, Jehn U, et al.— Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood*, 2005, **106**, 27-34.
19. Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, et al.— Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*, 2005, **105**, 54-60.
20. Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, et al.— A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood*, 2006, **108**, 3262-3270.
21. Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, et al.— A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. *Blood*, 2007, **109**, 1387-1394.
22. Larson RA, Boogaerts M, Estey E, et al.— Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia*, 2002, **16**, 1627-1636.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Baron, Service d'Hématologie clinique, CHU-Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : F.Baron@ulg.ac.be