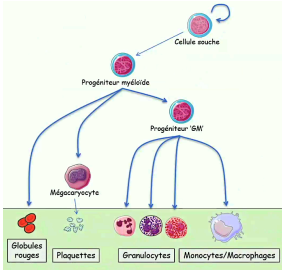
Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 25 mars 2025

Prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë de la personne âgée/fragile

Dr Maria Mappoura, Hématologie

La leucémie est un cancer sanguin, avec des cellules cancéreuses hématopoïétiques qui envahissent la moelle osseuse et peuvent circuler dans le sang. La forme aiguë implique des cellules immatures ou indifférenciées nommées blastes.



Des évènements génétiques apparaissent au niveau de la cellule souche et du progéniteur myéloïde, provoquant une sur-prolifération de blastes et un absence de différenciation et donc une baisse des cellules normalement trouvée dans le sang (cytopénies).

Leucémie myéloïde aiguë (LMA): > 20% de blastes dans la moelle ou la circulation sanguine **ou** présence de certaines anomalies génétiques “classantes”.

La LMA peut apparaître de novo ou découler d’une transformation d’une néoplasie (p.ex SMB ou LMMC)

Elle représente 90% des leucémies aiguës chez l’adulte, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans. L’incidence augmente avec l’âge. Le risque est décuplé entre 40 et 60 ans.

Le taux de survie baisse drastiquement plus l’âge au diagnostic est avancé. <50ans: ~50% de survie à 2ans, 60-75ans: 20-30% de survie à 2ans, >75 ans: ~5% de survie à 2 ans...

Retrouver les mutations responsables au diagnostic permet de classer la maladie en profil de risque: favorable, intermédiaire ou défavorable → cf classification ELN 2022

La classification 2022 se base sur des patients ayant reçus une chimiothérapie intensive, et ne peut être appliquée à des patients fragiles/âgés sous chimio non-intensive.

C’est pourquoi la classification 2024 classifie chaque mutation en fonction de la durée médiane de survie, et plus en fonction de probabilité de guérison. (favorable → 23 à 39 mois)

Pourquoi cette différence selon l’âge?

- Personne âgée souvent moins en forme (PS ECOG ↑, associé à plus de mortalité)
- Souvent plus de comorbidités: exclus des études
- Les LMA chez la personne âgée ont plus souvent des caractéristiques défavorables. → caryotype complexe ou monosomique, LMA secondaire (à une chimio, à un SMD...)

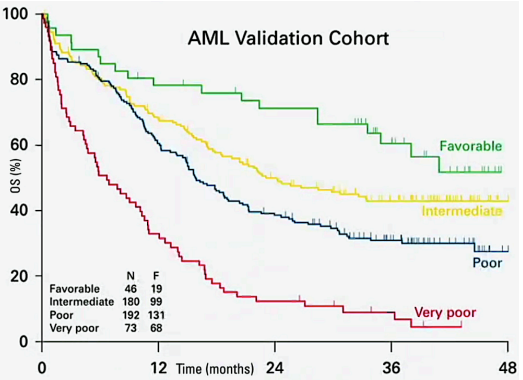
Chimiothérapie intensive

Induction: aplasie (absence complète) des globules rouges, blancs et plaquettes. Le patient est alors dépendant des infusions et est à très haut risque de faire des complications hémorragiques et infectieuses, avec des aller-retour possibles aux SI.

Après la 1ère induction, si ça marche, suit une période de rémission, suivie d'une deuxième induction. Dans un schéma favorable, c'est suivi de 3 chimiothérapies de consolidation. Sinon, c'est l'allogreffe.

La littérature est conflictuelle sur l'âge limite pour le traitement intensif. Une étude scandinave montre que c'est mieux que les soins palliatifs en termes de survie (70-80ans), mais deux autres, rétrospectives, montrent une mortalité précoce élevée et une survie courte (≤70-75 ans).

Tests d'aptitude à la chimiothérapie intensive: Il y en a beaucoup, même peut-être trop! Car il n'y a pas de consensus sur quel test utiliser.



Cette étude évalue 1900 patients > 60ans (médian 67) traités par chimio intensive (CI) + allogreffe pour une LMA. La population est à haut pourcentage de caractéristiques défavorables.
L'étude émet une classification pour les + de 60 ans en fonction de 9 variables, donnant 4 échelons de risque.

Certains patients âgés peuvent donc bénéficier du parcours CI + allogreffe, et il est essentiel de pouvoir les identifier.

Le CPX-351 (Vyxeos) est une forme co-encapsulée liposomale de la chimiothérapie anti-LMA (cytarabine + daunorubicine), il vise préférentiellement les cellules leucémiques par rapport aux cellules normales.

Testé chez les personnes entre 60-75ans, il montre une amélioration de la survie par rapport à la forme classique de cytarabine+daunorubicine (étude). Avec une bonne chance de guérison après une allogreffe (65% de survie à 30 mois).

Chimiothérapie non-intensive
Agents hypométhylants: 5-azacytidine, decitabine → retirent la méthylation des gènes suppresseur de tumeur et stimulent la reprogrammation des cellules tumorales.

5-azacytidine chez des > 65ans avec LMA nouvellement diagnostiquée, sous traitement cyclique d'une semaine/4 sur le long terme, montre une survie médiane de 10 mois contre 6 sous traitement standard.
Cela semble médiocre, mais seul traitement > 65 ans en 2015.

Le venetoclax est un inhibiteur du BCL2, une protéine anti-apoptotique augmentée dans la LMA. Il est utilisé en combinaison avec le 5-azacytidine.

Comparé au 5-azacytidine seul, la combinaison donne de meilleur taux de réponse complète (~66%), avec une durée médiane de rémission de 17,5 mois.

Cependant, il y a plus d'effets 2aires, avec thrombopénies grade 3, neutropénie et infections. Attention en cas de multiples comorbidités, il y a tout de même une toxicité.

→ dosage adaptable, cycles allongeables pour diminuer la myelosuppression
→ traitement longue durée jusqu'à trop de toxicité ou rechute, pourrait être arrêté après 12 mois chez certaines LMA favorables, selon des données rétrospectives.
→ pas de bénéfice si Tp53 muté: ↑ taux de réponse, mais ne change pas la survie.

L'Ivosidenib, récemment reconnu par swissmedic, est un inhibiteur IDH1. IDH1 est une enzyme qui est mutée dans ~20% des LMA, provoquant une hyperméthylation de l'ADN.

5-azacytidine + ivosidenib chez des patients exclus d'un traitement intensif: survie médiane de 24 mois (vs 8 mois sous 5-azacytidine seule), avec une bonne tolérance. Cependant, risque de syndrome de différenciation, à surveiller.

Donc les recommandations en cas de chimiothérapie non-intensive c'est un hypométhylant + venetoclax. Si mutation IDH1, plutôt + Ivosidenib. Si mutation Tp53, hypométhylant seul voire soins palliatifs.
D'autres traitements sont en cours d'investigation ou récemment disponibles, mais les données manquent encore.

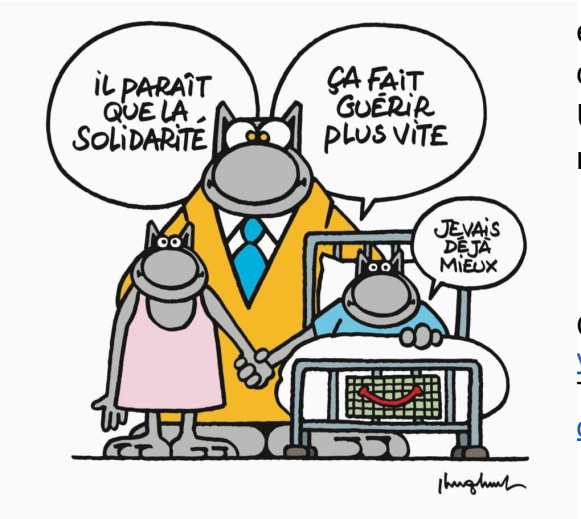
<u>Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques</u>
L'éligibilité est à déterminer rapidement dans la prise en charge d'une LMA, car c'est ce qui va permettre de guérir une majorité des patients.

- âge limite ~75ans
- progrès: le conditionnement peut être adapté → intensité et toxicité réduite
- Les score pronostiques pour la greffe, HCT-CI et EBMT (2012-14), sont anciens et peu adaptés aux patients âgés. Efforts en cours pour des scores adaptés
- Nécessité d'une évaluation gériatrique: bilan pré-greffe, ou pré-chimio avec doutes

<u>Questions</u>

- Espoir de thérapie génique, avec CRISPR cas9? ou siRNA?
  → utilisé dans les maladies bénignes comme la drépanocytose. Les leucémies étant souvent associées à plusieurs mutations, il est difficile d'imaginer un tel traitement.

- Que pensent les patients d'un traitement "non-intensif" et des effets 2aires inévitables?
  → Souvent ne sont pas conscients que ce sont des cycles à faire sur le long terme, et que la possibilité d'arrêt est incertaine (études en cours). Importance de la communication, et d'avoir malgré tout une bonne forme physique. Une adaptation des doses peut permettre une meilleure qualité de vie.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch