

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°152

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hématologie Clinique option Onco-hématologie

par

Xavier CAHU

né le 14/11/1974 à Brive la Gaillarde

Présentée et soutenue publiquement le lundi 27 octobre 2008

ALLOGREFFE AVEC CONDITIONNEMENT
A INTENSITE REDUITE DANS LES LEUCEMIES
AIGUËS MYELOÏDES

Président : Monsieur le Professeur Harousseau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Mohty

LISTE DES ABREVIATIONS

AraC : cytarabine

ATRA : acide tout-trans rétinoïque

BU : busulfan

CBF : Core Binding Factor

EFS : survie sans événement

FB1A2 : Fludarabine (120 mg/m²)– Busulfan 4 mg/kg – sérum anti-lymphocytaire (5 mg/kg)

FB2A1 : Fludarabine (180 mg/m²)–Busulfan 8 mg/kg– sérum anti-lymphocytaire (2.5 mg/kg)

GVHD : maladie du greffon contre l'hôte

GVL : Graft Versus Leukemia

HLA : Human Leukocyte Antigen

ICT : irradiation corporelle totale

LAM : leucémies aiguës myéloïdes

LAM-CN : leucémies aiguës myéloïdes à caryotype normal

LFS : survie sans maladie

RC : rémission complète

RIC : conditionnement à intensité réduite

RIC allo-SCT : allogreffe avec conditionnement à intensité réduite

SAL : sérum anti-lymphocytaire

TRM : mortalité liée à la transplantation

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	2
<i>Revue de la littérature</i>	3
Les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)	3
Epidémiologie des LAM	3
Etiologie des LAM	4
Présentation clinique des LAM	5
Biologie des LAM	6
Traitement des LAM	18
La greffe de cellules souches hématopoïétiques	22
Greffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myéloablatif : problématique selon l'âge et toxicités	22
Allogreffe et conditionnement à intensité réduite	30
LAM et greffes de cellules souches hématopoïétiques	32
LAM et conditionnement à intensité réduite	32
Objectifs du travail : comparaison entre deux conditionnements	34
<i>Matériel et méthodes</i>	36
Description des conditionnements	36
Soins de support de FB2A1	37
Soins de support de FB1A2	37
Injections de lymphocytes de donneur (DLI)	38
Analyses statistiques	38
<i>Résultats</i>	39
<i>Discussion et perspectives</i>	40
<i>Conclusion</i>	43
<i>Bibliographie</i>	44
<i>Annexe 1 : classification OMS des LAM</i>	50
<i>Annexe 2 : article</i>	51

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un ensemble hétérogène de pathologies tumorales de la cellule souche hématopoïétique associant à la fois une prolifération et un blocage de la différenciation de la cellule blastique.

Le traitement actuel des LAM comporte deux principales étapes. La première phase dite d'induction repose sur la chimiothérapie et a pour objectif l'obtention d'une rémission complète. La seconde phase dite de consolidation vise à éradiquer les blastes leucémiques résiduels. Cependant, et en général, la chimiothérapie s'avère le plus souvent efficace dans un sous-groupe bien déterminé de LAM dont le caryotype est dit de « bon pronostic ». Dans les autres situations, un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est requis.

Classiquement, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est précédée d'une radiochimiothérapie de préparation ou « conditionnement » myéloablatif. Cependant, cette approche pose deux problèmes majeurs : d'une part, elle est marquée par une mortalité toxique non négligeable de l'ordre de 30%. D'autre part, et en raison de cette toxicité, elle est réservée le plus souvent aux patients de moins de 50 ans en bon état général.

Cette dernière condition contraste avec l'épidémiologie des LAM dont l'âge médian est de 67 ans, avec 55.5% des patients ayant au moins 65 ans au moment du diagnostic (Ries LAG *et al*, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Les traitements à visée curative n'étant envisageables que chez une minorité de patients, on comprend le faible de taux de survie globale à 5 ans estimé à 21.9%.

En 1997, un nouveau type de conditionnement est apparu, dit « non-myéloablatif » ou conditionnement à intensité réduite (RIC). Moins toxique, son objectif était double : d'une part, diminuer la mortalité liée à la transplantation, et d'autre part faire reculer l'âge limite de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Même si la pratique des allogreffes avec conditionnement à intensité réduite (RIC allo-SCT) se généralise dans un grand nombre d'hémopathies avec des données très encourageantes, notamment dans les LAM en rémission complète, cette pratique est bien loin d'être standardisée, et différents conditionnements sont utilisés sans qu'aucun n'ait montré une réelle supériorité par rapport aux autres. Ce travail a pour objectif de comparer de façon rétrospective deux conditionnements différents utilisés respectivement dans deux institutions, le CHU de Nantes d'une part et l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille) d'autre part.

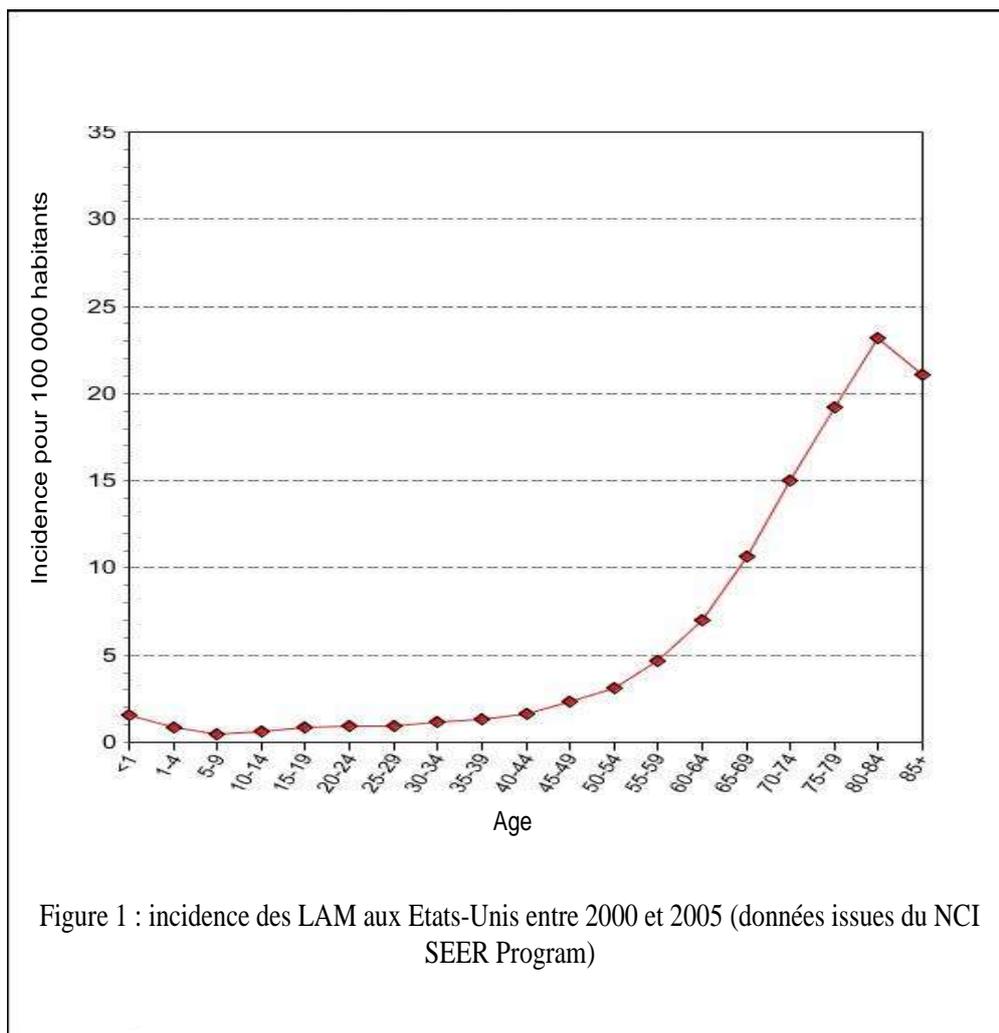
REVUE DE LA LITTERATURE

Les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)

Epidémiologie des LAM

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle des LAM est de 3.6/100 000 habitants, l'âge médian de survenue étant aux alentours de 67 ans (Ries LAG *et al*, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Cette pathologie est plus fréquente chez le sujet âgé, un patient de 65 ans ayant un risque de développer la maladie 8 fois plus élevé qu'un sujet de 35 ans (figure 1).

Les LAM atteignent de façon prépondérante les sujets masculins avec un sex ratio de 1.18 :1. La survie globale à 5 ans est évaluée à 21.9%. De 40.92% chez les sujets de moins de 50 ans, la survie à 5 ans chute à 3.86% chez les plus de 65 ans (données issues du NCI SEER program, 1988-2004).



Etiologie des LAM

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés. Les toxiques (benzène contenu dans les solvants mais aussi le tabac) et les irradiations constituent les principaux facteurs de risque environnementaux. A ce titre, une exposition professionnelle à des solvants ou à des radiations ionisantes peut entraîner une reconnaissance en maladie professionnelle.

De même, les LAM peuvent être secondaires à un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Lorsqu'elles surviennent, elles se révèlent 4 à 7 ans après un traitement par alkylants ou par radiations ionisantes, souvent après une phase de myélodysplasie. Elles apparaissent plus précocement - de 6 mois à 5 ans - après une exposition à des inhibiteurs de la topoisomérase II, en particulier l'étoposide, les anthracyclines et la mitoxantrone.¹ Dans cette situation, elles surviennent le plus souvent sans myélodysplasie préalable.

Certaines maladies congénitales comme la trisomie 21 ou l'anémie de Fanconi prédisposent à la survenue des LAM. Les sujets atteints de trisomie 21 développent le plus souvent une LAM mégacaryoblastique.²

Diverses pathologies peuvent se transformer en LAM. Au premier plan, on retrouve les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques. En l'absence de traitement, l'histoire naturelle de la leucémie myéloïde chronique comporte inéluctablement une phase d'accélération suivie d'une phase blastique correspondant à une LAM. Cette transformation ne survient pas de façon aussi systématique dans les autres syndromes myéloprolifératifs. Ainsi, la maladie de Vaquez évolue vers une LAM dans 1 à 3.5% des cas, ce taux augmentant chez le sujet âgé et/ou traité antérieurement par P32, busulfan ou pipobroman.³ Au sein des myélodysplasies, l'International Prognostic Scoring System (IPSS) évalue le risque de transformation en LAM. Il incorpore le nombre de cytopénies, le pourcentage de blastes et la cytogénétique. Quatre groupes se distinguent selon la survie médiane et le risque d'évolution vers une LAM. Ainsi, 25% des patients du groupe IPSS bas développent une LAM au bout de 9.4 ans. Dans les groupes intermédiaire 1 et intermédiaire 2, cette durée est respectivement de 3.5 ans et de 1.2 an. Lorsque l'IPSS est élevé, elle est réduite à 0.2 an.⁴

Présentation clinique des LAM

La présentation clinique initiale est variable (tableau 1). On met souvent en évidence un syndrome d'insuffisance médullaire consécutif à la prolifération de la population blastique aux dépens de l'hématopoïèse normale. On note alors la présence d'un syndrome anémique, d'un syndrome hémorragique - consécutif à une thrombopénie et/ou une consommation intravasculaire disséminée (CIVD) presque toujours présente dans la LAM promyélocytaire - et/ou d'un syndrome septique compliquant une neutropénie.

Le patient peut également présenter un syndrome tumoral consécutif à l'envahissement de certains organes par les cellules blastiques. En particulier, les blastes exprimant le CD56 (Neural Cell Adhesion Molecule) à leur surface envahissent fréquemment les organes non hématopoïétiques.⁵ Dans les LAM de la lignée monocytaire (monocytaire, myélomonocytaire ou monoblastique), on retrouve parfois une hypertrophie gingivale. De même, on met en évidence une atteinte cutanée, notamment dans le syndrome de Sweet qui associe altération de l'état général, fièvre, apparition de plaques ou de nodules érythémateux douloureux, syndrome inflammatoire et polynucléose neutrophile. La biopsie cutanée retrouve alors des polynucléaires neutrophiles intra-dermiques et l'absence de vascularite.⁶

Mode de révélation	Clinique	Biologie
Cytopénies	Syndrome anémique Syndrome septique Syndrome hémorragique	Anémie Neutropénie Thrombopénie
CIVD	Syndrome hémorragique	Diminution du TP, du TCA Thrombopénie
Syndrome tumoral	Hypertrophie gingivale Atteinte cutanée Syndrome de Sweet	Syndrome inflammatoire, polynucléose
Leucostase	Dyspnée +/- confusion	Hyperleucocytose > 1.10 ¹¹ /L
Syndrome de lyse	Le plus souvent après le début de la chimiothérapie	Hyperuricémie Insuffisance rénale aiguë
Fortuite		Sur la NFS : pancytopénie et/ou cellules blastiques au frottis

Tableau 1 : mode de révélation des LAM

L'atteinte cérébro-méningée survient plus fréquemment au sein des LAM de la lignée monocyttaire et/ou en cas d'hyperleucocytose.

En cas d'hyperleucocytose supérieure à $1.10^{11}/L$, les LAM - le plus souvent de la lignée monocyttaire - peuvent se révéler par un syndrome de leucostase associant dyspnée voire détresse respiratoire et/ou troubles neurologiques, constituant alors une urgence thérapeutique.⁷ Enfin, le diagnostic peut être fortuit, consécutif à la réalisation d'un hémogramme réalisé pour une autre raison.

Biologie des LAM

Aspect morphologique des LAM

La cytologie par microscopie optique constitue l'une des premières grandes révolutions dans l'histoire de l'hématologie biologique. L'aspect morphologique des cellules blastiques par la coloration de Romanowsky associé aux réactions cytochimiques a abouti à la classification French-American-British (FAB) en 1976,⁸ résultat des discussions de sept hématologistes appartenant à l'une des trois nations ci-dessus.

L'un des ambitions de cette classification était de différencier les leucémies aiguës lymphoblastiques des LAM, ces deux pathologies ayant une prise en charge différente. En cytologie, la présence de corps d'Auer ou de granules azurophiles signe l'origine myéloïde d'un blaste. De même, la positivité de la coloration à la myéloperoxydase par la méthode à la diamino-benzidine dans au moins 3% de la population blastique affirme le caractère myéloïde de la leucémie aiguë.

L'autre objectif de cette classification était de mettre en place une nomenclature au sein des LAM. Elle ne comporte initialement que 6 sous-types. Les LAM 1 à 3 présentent une différenciation granulocytaire. Dans la LAM4, on retrouve une différenciation à la fois granulocytaire et monocyttaire tandis que les blastes des LAM5 ne comportent qu'une différenciation monocyttaire. La coloration aux estérases non spécifiques oriente vers l'origine monocyttaire des blastes. La α -Naphthyl acétate estérase et la α -naphthyl butyrate estérase signent en effet l'origine monocyttaire des cellules lorsque la coloration est inhibée par le fluorure de sodium. Enfin, la LAM 6 concerne la différenciation érythroblastique.

Dans la classification FAB, le diagnostic de LAM repose sur la présence d'au moins 30% de blastes d'origine myéloïde sur le frottis sanguin, le myélogramme ou la biopsie ostéo-médullaire.

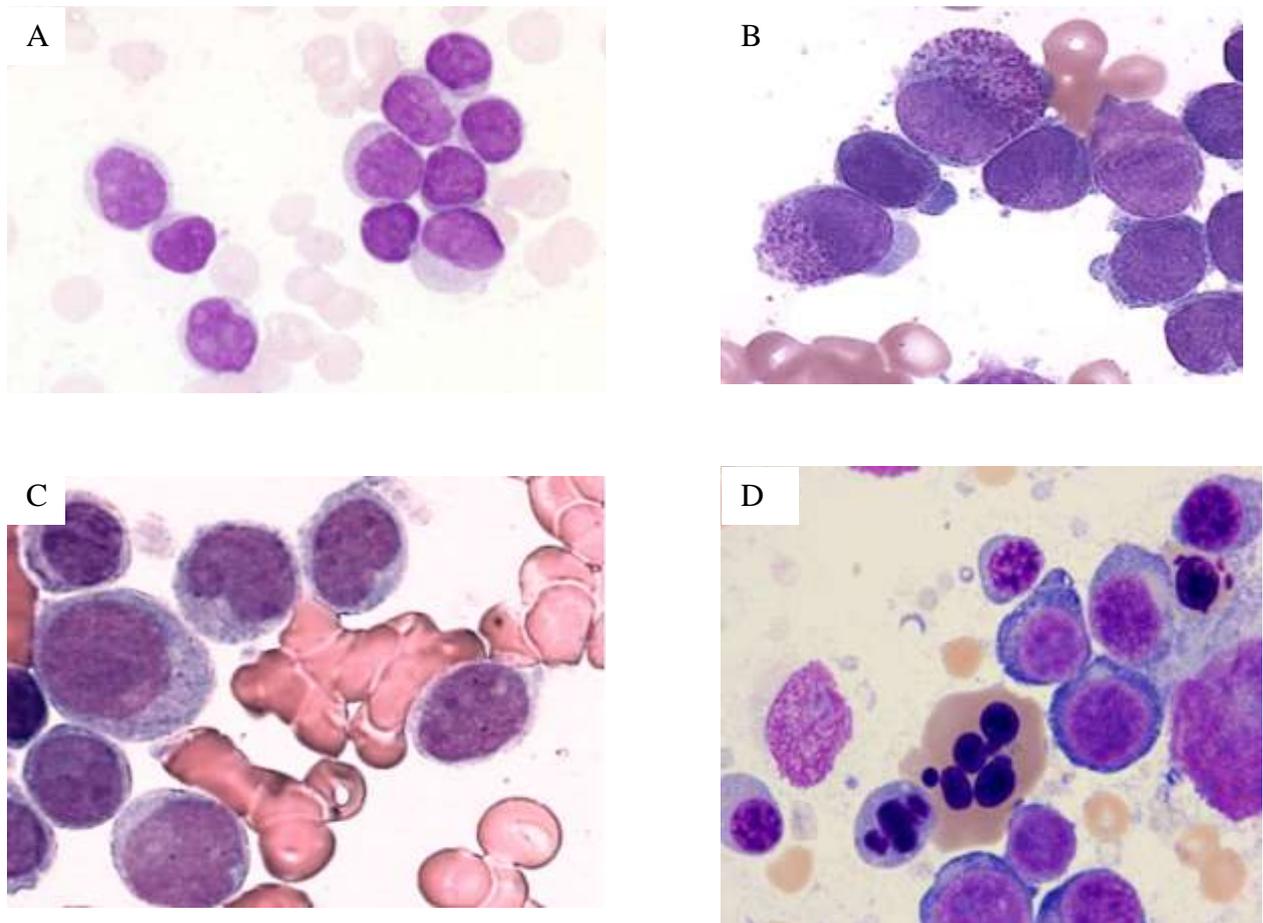


Figure 2 : aspect morphologique des LAM

2A : LAM 1 sans maturation. Maslak, P. ASH Image Bank 2002;2002:100473

2B : LAM 3 promyélocytaire Maslak, P. ASH Image Bank 2004;2004:101126

2C : LAM 5 monocytaire Maslak, P. ASH Image Bank 2002;2002:100398

2D : LAM 6 érythroïde McRae, B. L. *et al.* ASH Image Bank 2004;2004:101187

Copyright © American Society of Hematology

Immunophénotypage

L'immunophénotypage a pour objectif d'identifier les antigènes présents sur ou à l'intérieur des cellules grâce à des anticorps monoclonaux marqués par des fluorochromes.

Cette technique a permis la caractérisation de la LAM7 d'origine mégacaryoblastique introduite dans la classification FAB en 1985.⁹ Les marqueurs spécifiques de cette lignée sont le CD41 (glycoprotéine IIb) et le CD61 (GPIIb-IIIa).

Grâce à cette même technique, la LAM0 a pu être différenciée des leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle fut ajoutée à la classification FAB en 1991.¹⁰ Dans la LAM0, les

blastés n'ont ni granule, ni corps d'Auer. De plus, la réaction à la myéloperoxydase est négative. Ils expriment les marqueurs de la lignée myéloïde (au premier plan le CD33, le CD13 et le CD117 mais aussi la myéloperoxydase identifiée par immunohistochimie). L'origine myéloïde de cette LAM est renforcée par l'absence des marqueurs lymphoïdes usuels (entre autres TdT, CD19, CD10, CD20, CD2, CD7).

A noter que les LAM expriment parfois de façon aberrante certains antigènes caractéristiques d'autres lignées, notamment le CD7, le CD4 (lignée lymphoïde T), le CD56 (cellules NK), le CD2 et le CD19 (lignée lymphoïde B).¹¹ On peut ainsi retrouver les antigènes CD19, CD56 ou TdT (lignée lymphoïde) sur les blastés de la LAM avec t(8 ;21)(q22 ;q22).

De part la caractérisation des LAM0 et 7, la cytométrie de flux a affiné la classification FAB (tableau 2). Utilisé initialement pour identifier les populations cellulaires, l'immunophénotypage permet également de quantifier la maladie résiduelle des LAM.

	Clinique/ biologie	Morphologie	Cytogénétique	Immunophénotypage
LAM0 Différenciation minimale	-	Absence de granule Absence de corps d'Auer	Souvent complexe	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'au moins 2 marqueurs myéloïdes : CD13/CD33/CD117/MPO • Pas de marqueurs lymphoïdes
LAM1 Sans maturation	-	Blastés ≥ 90%	-	-
LAM2 Avec maturation	Sarcomes granulocytiques	20% ≤ Blastés < 89%	Parfois t(8;21)	-
LAM3 Promyélocytaire	CIVD	Promyélocytes Granulations +++ Corps d'Auer en fagots	t(15;17)	-
LAM4 Myélo monocytaire	-	Variante : LAM4Eo dysplasie des éosinophiles médullaires	LAM4Eo : inv(16)/t(16;16)	CD64+ CD4+/- CD14+/-
LAM5 Monoblastique	Atteinte extra-médullaire CIVD Hyperleucocytose	Cellules monocytaires > 80% LAM5a : monoblastes LAM5b : monocytes /promonocytes	Parfois anomalie de 11q23	CD64+ CD4+/- CD14+/-
LAM6 Erythroïde	-	Erythroblastés ≥ 50% Myéloblastés non érythroblastiques ≥ 20%	Souvent défavorable	Glycophorine A+
LAM7 Mégacaryoblastique	-	-	Parfois t(1;22)(p13;q13)	CD41 (GPIIb)+ CD61 (GPIIb-IIIa)+

Tableau 2 : aspects cliniques, morphologiques, cytogénétiques et phénotypiques des LAM de la classification FAB

Cytogénétique

Les grandes classes d'anomalies cytogénétiques

Au niveau chromosomique, des anomalies récurrentes sont régulièrement retrouvées au sein de la population blastique. On définit par clone la présence d'au moins 2 cellules en mitose avec le même chromosome surnuméraire ou la même anomalie, ou la présence d'au moins 3 cellules en mitose avec la même perte chromosomique.

Ces anomalies peuvent être notamment :

- des translocations chromosomiques réciproques : t(15;17)(q22;q12) à l'origine de la leucémie aiguë promyélocytaire ; t(8;21)(q22;q22) ou t(16;16)(p13;q22)
- des inversions : inv(16) (p13;q22)
- des délétions : del(5q) ou del(7q)
- des anomalies de nombre : -Y ou +8

Plusieurs de ces réarrangements chromosomiques peuvent cohabiter. En présence d'au moins 3 anomalies chromosomiques, on parle de caryotype complexe. Le caryotype est normal par les méthodes conventionnelles de cytogénétique dans environ 42% des cas.¹²

Intérêt pronostique de la cytogénétique

Etablir une classification des LAM a pour objectif ultime de guider le traitement.

L'âge (plus de 60 ans versus moins de 60 ans) et le caryotype constituent les deux principaux facteurs pronostiques des LAM. Dans l'étude de Grimwade *et al.*, 1966 patients (enfants et adultes âgés jusqu'à 55 ans) ont été inclus dans l'essai MRC AML 10.¹² Le caryotype a pu être déterminé parmi 1612 patients. En analysant le taux de rémission complète (RC) après induction, le taux de rechute ainsi que la survie, 3 sous-groupes cytogénétiques ont été mis en évidence. Ils sont décrits dans le tableau 3 et la figure 3.

Groupe de risque	Anomalie	Commentaire
Favorable	t(8;21) t(15;17) inv(16)	Seules ou associées à d'autres anomalies
Intermédiaire	Normal +8 +21 +22 del(7q) del(9q) Anomalie 11q23 Autres anomalies de nombre ou de structure	Absence d'anomalie favorable ou défavorable
Défavorable	-5 -7 del(5q) Anomalie 3q Complexe	Seules ou associées à des anomalies intermédiaires ou à d'autres anomalies défavorables

Tableau 3 : groupes de risque selon la cytogénétique (issu de Grimwade *et al.* (1998) "The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties." *Blood* 92(7): 2322-33).

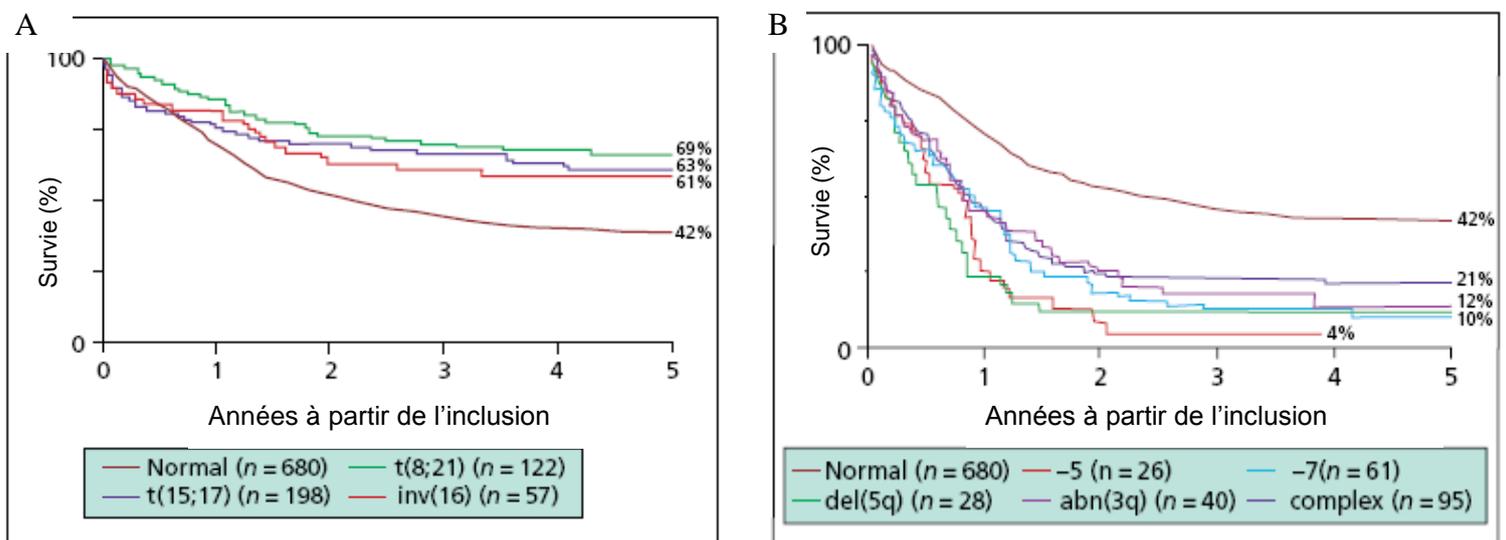


Figure 3

A. Survie globale chez les patients avec cytogénétique favorable.

B. Survie globale chez les patients avec cytogénétique défavorable. Le groupe des patients avec caryotype normal est ajouté à titre de comparaison. Issu de Grimwade *et al.* (1998). "The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties." *Blood* 92(7): 2322-33.

L'intérêt de cette classification cytogénétique a été confirmée ultérieurement chez le sujet de plus de 60 ans dans l'essai MRC AML11.¹³

La cytogénétique et l'aspect morphologique des LAM se recoupent parfois comme par exemple la LAM3. C'est également le cas de la LAM4 myélomonocytaire dite à éosinophiles anormaux associée à $inv(16)(p13;q22)$ ou $t(16;16)(p13;q22)$ et de la LAM2 avec $t(8;21)(q22;q22)$. Néanmoins, dans la majorité des situations, l'aspect morphologique issu de la classification FAB ne permet pas de prédire la cytogénétique. Celle-ci ayant un intérêt pronostique majeur, la classification FAB trouve alors ses limites.

La classification OMS établie en 1999 a pour objectif de faire la synthèse entre les données morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires lorsque celles-ci sont disponibles.¹⁴

Classification OMS

Dans la classification OMS de 1999, le diagnostic de LAM repose sur la présence d'au moins 20% de blastes d'origine myéloïde sur le frottis sanguin, le myélogramme ou la biopsie ostéo-médullaire par l'observation morphologique d'au moins 200 cellules de la lignée blanche sur un frottis sanguin ou au moins 500 cellules sur un frottis médullaire colorés par la coloration de Wright Giemsa ou May-Grunwald-Giemsa. Les anciennes anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation ayant un pronostic similaire aux LAM, le seuil des blastes a été réduit de 30% à 20%.¹ Ce seuil de 20% ne s'applique cependant pas aux LAM avec $t(8;21)$, $inv(16)/t(16;16)$ ou encore $t(15;17)$ pour lesquelles aucun pourcentage minimal de blastes n'est requis.

Les LAM sont divisées en quatre catégories. Elles sont décrites de façon exhaustive en annexe 1.

L'ensemble des LAM avec anomalie cytogénétique récurrente regroupe les LAM le plus souvent *de novo* dont la cytogénétique est clairement identifiée. Il comprend les LAM avec $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q12)$ ou $inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)$ et les LAM avec anomalie de 11q23 (gène MLL).

Le groupe des LAM avec dysplasie multilignée comporte les LAM secondaires à un syndrome myélodysplasique ou à un syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique connu depuis au moins 6 mois. Ce groupe contient également les LAM *de novo* pour lesquelles la morphologie met en évidence une dysplasie d'au moins deux lignées sur au moins 50% de leurs éléments.

L'ensemble des LAM secondaires à un traitement regroupe d'une part les LAM secondaires à un traitement ionisant ou par alkylants – fréquemment associées à des anomalies des

chromosomes 5 ou 7 - et d'autre part les LAM secondaires à un traitement par inhibiteurs de la topoisomérase II - souvent associées à des translocations équilibrées impliquant les régions 11q23 ou 21q22.

Les LAM non répertoriées dans les 3 groupes précédents sont rangées dans la dernière catégorie des LAM dites non classables. Elle reprend l'ancienne classification FAB en précisant la LAM érythroblastique et en ajoutant la LAM avec myélofibrose. La LAM de la lignée érythroïde est divisée en deux sous-catégories selon le contingent myéloïde non érythroblastique qu'elle contient. L'ancienne LAM6 de la classification FAB a au moins 50% d'érythroblastes et au moins 20% de myéloblastes non érythroblastiques. Au contraire, la LAM érythroïde pure ne possède pas ces myéloblastes non érythroblastiques et se définit par la présence d'au moins 80% de blastes de la lignée érythroïde. La LAM avec myélofibrose se différencie de la myélofibrose primitive par la présence d'au moins 20% de blastes. Bien souvent, la morphologie retrouve une dysplasie et une prédominance de la lignée mégacaryocytaire.¹

Biologie moléculaire des LAM

Les dysfonctionnements moléculaires correspondant aux anomalies chromosomiques décrites ci-dessus sont en cours d'identification.

La LAM avec t(15;17)(q22;q12)

L'un des exemples les mieux connus actuellement concerne t(15;17)(q22;q12) à l'origine de la leucémie aiguë promyélocytaire. Dans cette LAM, le gène rétinolique acid receptor α (RAR α) localisé en 17q12 fusionne avec le gène Promyelocytic Leukemia (PML) localisé en 15q22 et codant pour un facteur de transcription pour former le gène PML-RAR α .^{15 16}

En l'absence de LAM3, la fonction de RAR α dépend de la présence ou de l'absence d'acide tout-trans rétinolique (ATRA) physiologique. En l'absence d'ATRA physiologique, RAR α se lie à RXR et recrute un complexe comportant des histones déacétylases, qui – via leur activité enzymatique sur les histones - permettent une compaction de la chromatine et une répression transcriptionnelle. En présence d'ATRA physiologique, RAR α se dissocie de RXR. Des histone acétyl-transférases sont alors activées et permettent une décompaction de la chromatine et donc une possible transcription génique. La protéine RAR α se lie à l'ADN au niveau des Rétinolique Acid Response Elements (RARE), entraînant l'expression des gènes impliqués dans la différenciation cellulaire.

Dans la LAM3, PML-RAR α devient un répresseur transcriptionnel des gènes de différenciation granulocytaire normalement activés par l'acide rétinolique. Tout d'abord, cette

protéine chimère forme des homodimères et se lie de façon permanente à RXR et/ou à PML. Ce complexe se lie alors aux RARE et réprime les gènes cibles. De plus, il active les histones déacétylases, entraînant ainsi la compaction de l'ADN et la répression de la transcription génique. Enfin, il active des enzymes de méthylation de l'ADN, qui engendrent une hyperméthylation des promoteurs des gènes et donc inhibent l'expression génique. La différenciation du promyélocyte est bloquée, ce qui explique l'aspect des frottis médullaires.¹⁷

Les Core Binding Factor LAM

Elles comprennent les LAM avec t(8;21)(q22;q22) et les LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22).

Les Core Binding Factors (CBF) constituent une famille de facteurs de transcription hétérodimériques composés de 2 sous-unités CBF α (RUNX1, 2 et 3) et CBF β . RUNX1 interagit directement avec l'ADN au niveau des séquences régulatrices de certains gènes notamment C/EBP α impliqué dans la différenciation granulocytaire et le gène codant pour le récepteur du Macrophage-Colony Stimulating Factor.¹⁸ CBF β n'interagit pas avec l'ADN mais augmente l'affinité de RUNX1 pour l'ADN.

La LAM avec t(8;21)(q22;q22) correspond à une pathologie de la sous-unité α du CBF. Elle est en effet associée à la fusion des gènes RUNX1 (anciennement appelé AML1) et ETO (Eight Twenty One également appelé MTG8) aboutissant au transcrite RUNX1-ETO. La protéine chimère ne possède pas le domaine de RUNX1 permettant l'activation transcriptionnelle. Au contraire, elle possède la quasi-totalité des domaines d'ETO, qui est un répresseur transcriptionnel. La protéine RUNX1-ETO ne peut donc pas activer la transcription des gènes cibles mais se comporte comme un répresseur de la transcription des gènes impliqués dans la maturation granulocytaire.¹⁹

A l'inverse de la LAM avec t(8;21), la LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22) correspond à une anomalie de la sous-unité β du CBF. Dans cette pathologie, CBF β localisé en 16q22 fusionne avec le gène MYH11 situé en 16p13. La protéine chimère garde la capacité de se lier à la sous-unité α du CBF (RUNX1). L'hétérodimère RUNX1 – (CBF β -MYH11) se comporterait comme un répresseur transcriptionnel en séquestrant CBF α dans le cytoplasme.

Les LAM avec anomalie de la région 11q23

Les LAM présentant des altérations de la région 11q23 sont associées à des anomalies du gène Mixed Lineage Leukemia (MLL) impliqué dans la régulation épigénétique du génome. Cette anomalie est retrouvée dans les LAM et LAL de l'enfant et chez les patients traités antérieurement par des inhibiteurs de la topoisomérase II.

Les LAM à caryotype normal

Les LAM à caryotype normal (LAM-CN) constituent environ 42% des LAM. Les anomalies génomiques sous-jacentes sont nombreuses.

Les duplications internes en tandem du domaine juxtra-membranaire du récepteur tyrosine kinase (FLT3-ITD) ont été décrites pour la première fois en 1996.²⁰ Depuis, des mutations ponctuelles de FLT3 ont également été trouvées au sein du domaine tyrosine kinase.^{21 22} Le récepteur FLT3-ITD se dimérise, s'autophosphoryle et active les voies de signalisation de façon constitutive, y compris en l'absence de ligand.

Le gène N-RAS code une GTPase monomérique impliquée dans la transduction du signal provenant en particulier des récepteurs tyrosine kinase. Il est muté dans environ 9% des LAM-CN.

Des mutations du gène de la nucléophosmine (NPM1) sont retrouvées dans 46 à 62% des LAM-CN.²³ La nucléophosmine est le plus souvent localisée au niveau des nucléoles et joue un rôle de navette entre le noyau et le cytoplasme. Parmi ses multiples fonctions, elle prévient l'agrégation des protéines au sein de nucléoles, intervient dans le transport des constituants des ribosomes à travers la membrane nucléaire et régule la voie de signalisation ARF-p53. La nucléophosmine mutée présente une localisation aberrante au niveau cytoplasmique.

Dans environ 8% des LAM-CN, le gène MLL présente des duplications partielles en tandem sans anomalie retrouvée en cytogénétique conventionnelle.²⁴

Le gène CCAAT-enhancer binding protein- α (CEBPA) est un facteur de transcription de type leucine-zipper impliqué dans la granulopoïèse. On retrouve des mutations de CEBP- α dans 15 à 19% des LAM-CN.

Multiplicité des anomalies moléculaires

La survenue d'une LAM est un processus comportant plusieurs étapes. Les LAM semblent en effet être la conclusion d'une cascade de dérèglements moléculaires. Ainsi, les souris transgéniques « Knock in » exprimant de façon conditionnelle le gène AML1-ETO ne développent pas de LAM.²⁵ De même, les souris « Knock in » exprimant CBF β -MYH11 ont une maturation des polynucléaires neutrophiles altérée mais restent indemnes de myélodysplasie ou de LAM.²⁶

D'après la théorie de Gilliland, deux types de mécanismes doivent s'associer pour aboutir à une LAM.²⁷ Dans les mutations de classe I, une voie de signalisation est activée de façon constitutionnelle si bien que la prolifération et/ou la survie cellulaire sont augmentées. C'est le cas de c-kit, de FLT3 – récepteurs à activité tyrosine kinase - ou encore de NRAS et KRAS –GTPases monomériques. Les mutations de classe II entraînent un blocage de la

différenciation cellulaire, bien souvent par l'intermédiaire d'un facteur de transcription muté. C'est le cas de PML-RAR α , de RUNX1-ETO, CEBP- α ou MLL.

Par exemple, les CBF LAM sont caractérisées par une mutation de classe II, en l'occurrence l'anomalie de l'une des sous-unités du facteur de transcription CBF. Des anomalies moléculaires supplémentaires ont été mises en évidence, en particulier des mutations de c-kit, FLT3, JAK2, NRAS ou encore KRAS, toutes mutations de classe I.¹⁸

On retrouve également l'association de ces deux mécanismes dans les LAM-CN. Ainsi, Schlenk *et al.* ont étudié les mutations de NPM1, FLT3, CEBPA, MLL et NRAS chez des patients atteints de LAM-CN.²⁸ Dans le groupe des gènes de classe I impliqués dans la prolifération (FLT3 et NRAS), on ne met pas ou peu en évidence de LAM mutée simultanément au niveau des deux gènes. L'observation est identique au sein des mutations impliquées dans le blocage de la différenciation (NPM1, CEBP- α et MLL-PTD). De façon intéressante, les deux classes de mutation s'associent de façon déséquilibrée : les LAM-CN FLT3 muté présentent le plus souvent une anomalie de NPM1 associée et très rarement une mutation de CEBPA.

Au delà de l'hétérogénéité moléculaire des LAM, il existe une variabilité au sein de la population blastique présente chez un même individu. Bien loin d'être identiques, les blastes constituent une population monoclonale hétérogène dotée d'une capacité de prolifération très variable. Le blaste peut en effet aller de la cellule souche leucémique capable de prolifération, d'auto-renouvellement et de multi-potence à la cellule blastique incapable de se multiplier.²⁹

³⁰ On observe également un sous-ensemble de cellules souches quiescentes. Leur présence expliquerait les rechutes fréquentes observées dans certaines LAM lorsque celles-ci sont traitées exclusivement par chimiothérapie.

Intérêt pronostique de la biologie moléculaire

De même que la cytogénétique a surpassé la cytologie pour prédire la réponse des LAM à la chimiothérapie, la biologie moléculaire affine le pronostic de certaines catégories cytogénétiques. L'hétérogénéité moléculaire décrite ci-dessus explique la chimiosensibilité variable des LAM au sein d'une même classe cytogénétique.

Ainsi, le taux de rechute des CBF LAM est d'environ 40%. Lorsqu'une mutation de c-kit leur est associée, le pronostic varie selon le type de mutation de c-kit.³¹ De même, les LAM-CN ont un devenir particulièrement hétérogène, qui dépend de l'anomalie moléculaire sous-jacente. Le pronostic de ce sous-groupe de LAM a été particulièrement étudié ces dernières années. Ainsi Schlenk *et al.* ont étudié la biologie de 872 patients âgés de moins de 60 ans présentant une LAM-CN.²⁸ Les LAM FLT3 sauvage/CEBPA muté et les LAM FLT3

sauvage/NPM1 muté ont un pronostic favorable. A l'inverse, les LAM FLT3-ITD et les LAM FLT3 sauvage/CEBPA sauvage/NPM1 sauvage ont un pronostic plus défavorable.

Cytogénétique	Anomalie moléculaire
t(15;17)	PML-RAR α
CBF LAM t(8;21) inv(16)	Fusion RUNX1-ETO Fusion CBF β -MYH11
Anomalies 11q23	MLL
LAM-CN	Prolifération : FLT3-ITD NRAS Surexpression de ERG Différenciation : NPM1 CEBPA MLL-PTD

Tableau 4 : principales anomalies cytogénétiques et moléculaires

Profil d'expression génique des LAM

Les gènes étant transcrits en ARN puis traduits en polypeptides, les anomalies génomiques décrites ci-dessus se répercutent au niveau transcriptionnel puis protéique. La transcription d'un certain nombre de gènes a été étudiée au sein des LAM depuis quelques années. Leur intérêt pronostique a été démontré et complète ainsi la valeur pronostique des anomalies génomiques.

Les ARN messagers du gène BAALC ont été quantifiés par RT-PCR dans les cellules mononucléées du sang provenant de patients avec LAM-CN comportant au moins un allèle de FLT3 non muté.³² La surexpression de BAALC est associée à une EFS et une survie diminuées.

De même, ERG est un gène localisé en 21q22 codant pour un facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose. Initialement retrouvé dans les LAM avec t(16;21) dans lesquelles ERG était fusionné à TLS/FUS,³³ ce gène est surexprimé dans un certain nombre de LAM-CN sans pour autant être amplifié au niveau génomique.³⁴ Le mécanisme moléculaire est mal compris actuellement. Cette surexpression de ERG mise en évidence par RT-PCR dans les LAM-CN est de pronostic défavorable dans les LAM FLT3-ITD sauvage et dans les LAM NPM1 muté. A l'inverse, les LAM-CN FLT3-ITD sauvage/NPM1 muté/ ERG faiblement exprimé ont une EFS de 72% à 2 ans.³⁵

Au delà de l'expression isolée d'un ou de quelques gènes, les profils d'expression génique permettent d'étudier plusieurs milliers de gènes à la fois, réalisant ainsi une véritable photographie de l'état transcriptionnel d'une population cellulaire donnée.

En 2004, Valk *et al.* ont établi le profil d'expression génique de 285 patients atteints de LAM.³⁶ A partir des ARN messagers issus des cellules mononuclées d'origine médullaire, une librairie d'ADN complémentaire a été synthétisée puis des ARN antisens marqués à la biotine ont été transcrits *in vitro*. Les ARN antisens étaient ensuite hybridés avec une puce à ADN contenant des oligonucléotides spécifiques d'environ 13000 gènes, le marquage à la biotine permettant d'évaluer l'intensité de l'hybridation. 16 groupes de profil d'expression génique différents ont été mis en évidence. De façon intéressante, les entités cytogénétiques et moléculaires bien définies comme la leucémie aiguë promyélocytaire, les LAM avec t(8;21) ou inv(16) présentaient une signature d'expression génique bien précise. Ces signatures permettaient même de découvrir *a posteriori* des fusions CBF β -MYH11 dans des LAM pour lesquelles le caryotype avait été déclaré normal. Au contraire, les entités cytogénétiques plus hétérogènes comme les LAM-CN se divisaient en plusieurs sous-groupes distincts. Les 5 sous-groupes comportant un nombre significatif de patients étudiés présentaient des survies et des taux de rechute significativement différents, plaidant en faveur du pouvoir pronostique de ces signatures d'expression génique.

La même année, Bullinger *et al.* ont étudié le profil d'expression génique de 116 patients atteints de LAM.³⁷ Un modèle comprenant 133 gènes a été élaboré, la signature d'expression permettant de prédire le pronostic. Les LAM-CN se divisaient en deux profils présentant une survie et une EFS distinctes. La validité de ces signatures d'expression génique a été ultérieurement confirmée dans les LAM-CN sur une population test ne comportant pas les 116 patients initiaux.³⁸

En 2008, Marcucci *et al.* ont étudié les microARN dans les LAM à caryotype normal.³⁹ Les microARN sont des oligoribonucléotides non codants qui régulent la population des ARN messagers : grâce à leur hybridation avec les ARN messagers, ils provoquent leur dégradation. Une quantité importante de microARN spécifiques d'un gène donné entraîne ainsi une nette diminution des ARN messagers de ce gène. Dans l'étude de Marcucci *et al.*, 12 microARN ont été sélectionnés à partir d'une population de 305 microARN car leur sur- ou sous-expression était associée à une diminution de l'EFS au sein d'une population test de 64 patients atteints de LAM-CN. Le pronostic défavorable de ces 12 microARN a été validé au sein d'une seconde population de 55 patients. De façon intéressante, ces microARN étaient inversement proportionnels à l'expression de leurs gènes cibles respectifs.

L'intérêt des profils d'expression génique ne se limite pas seulement aux LAM-CN. Le pronostic des CBF LAM diffère également selon le profil d'expression génique, les dérèglements de la voie mTOR étant plus favorables que les anomalies de la voie MAPK.⁴⁰ Au total, les profils d'expression génique et les microARN complètent la classification génomique. Des études supplémentaires sont nécessaires, les signatures n'étant pas parfaitement identiques entre les différentes études réalisées. De plus, les relations entre anomalies génomiques et signatures d'expression génique ne sont pas encore clairement identifiées.

Traitement des LAM

La prise en charge des LAM comprend deux grandes phases. L'induction a pour objectif la rémission complète, définie par moins de 5% de blastes sans corps d'Auer au myélogramme, un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à $1.10^9/L$, un taux de plaquettes supérieur ou égal à $1.10^{11} /L$, une absence de transfusion en culots globulaires et la disparition d'une éventuelle maladie extra-médullaire.⁴¹

Traitement des LAM chez le sujet jeune

Induction chez le sujet jeune

Depuis environ deux décennies, le traitement d'induction standard repose sur le schéma dit «3+7» associant une anthracycline (daunorubicine, dose standard historique de 45-60 mg/m²/jour) pendant 3 jours et la cytarabine (AraC) en continu (100 mg/m²/jour) pendant 7 jours.

Chez le sujet jeune, certaines études ont mis en évidence la supériorité de l'idarubicine^{42 43 44} ou encore de l'amsacrine⁴⁵ par rapport à la daunorubicine mais ces molécules étaient comparées à 45 mg/m² de daunorubicine, dose qui semble désormais sous optimale. De façon rétrospective, l'Estern Cooperative Oncology Group (ECOG) a montré que l'idarubicine permettait des taux de RC similaires à la daunorubicine lorsque celle-ci était administrée à la dose de 60 mg/m².⁴⁶

L'ajout de l'AraC haute dose entraîne une augmentation de la survie sans maladie (LFS) chez le sujet jeune.⁴⁷ En raison de la toxicité accrue sans amélioration du taux de RC initial, l'AraC haute dose est désormais utilisée pendant la phase de consolidation dans les LAM de bon pronostic (cf ci-dessous).

L'intérêt de l'étoposide au cours de l'induction reste discuté et pourrait permettre une amélioration de la LFS chez les sujets de moins de 45 ans voire une amélioration du taux de RC chez les sujets de moins de 45 ans présentant une LAM-CN.^{48 49}

Le bénéfice apporté par les facteurs de croissance hématopoïétiques lors de l'induction n'est pas clairement démontré. L'utilisation de Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) ou du Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) après la chimiothérapie raccourcit la durée de neutropénie sans modifier la survie.⁵⁰ Leur intérêt pendant l'induction afin de recruter les cellules blastiques quiescentes en phase S reste discuté.^{50 51 52} Aucun effet délétère des facteurs de croissance n'a été mis en évidence.

Le Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg[®]) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre le CD33 lié à la calichéamicine, antibiotique intercalant. Son utilité pendant l'induction des LAM du sujet jeune est en cours d'étude dans des essais prospectifs. Des résultats préliminaires de l'essai MRC AML 15 mettent en évidence une diminution de la rechute et une amélioration de la LFS chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction associée au Gemtuzumab ozogamicine (abstract ASH, Burnett *et al.*, 2006).

Les taux de RC obtenus après une chimiothérapie d'induction standard sont décrits dans le tableau 5.

Etude	Favorable		Intermédiaire		Défavorable	
	N	RC (%)	N	RC (%)	N	RC (%)
MRC	289	90	853	84	130	57
ECOG/SWOG	121	84	278	76	184	55
GOELAM	48	87	226	76	36	58

MRC : Medical Research Council

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

SWOG : Southwest Cooperative Oncology Group

GOELAM : Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques

Tableau 5 : taux de RC obtenu après une chimiothérapie d'induction standard (traduction du Tableau 10-4, p216, American Society of Hematology Self- Assessment Program, 2^{ème} édition, Blackwell Publishing)

Traitement des LAM réfractaires ou en rechute

L'intérêt de l'AraC haute dose dans les LAM réfractaires a été démontré il y a bientôt 30 ans.⁵³ Le traitement actuel de ces LAM repose toujours sur l'AraC haute dose éventuellement associée à la mitoxantrone.⁵⁴ Les LAM réfractaires ou en rechute ont un pronostic

particulièrement sombre avec une survie évaluée à moins de 10%, ce qui motive les essais de phase II dans cette indication.⁵⁵

Le Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg[®]) a été approuvé par la FDA pour les LAM CD33+ en rechute des sujets âgés d'au moins 60 ans suite à une étude réalisée sur 101 sujets d'au moins 60 ans en première rechute mettant en évidence une rémission globale de 28% (CR de 13% et CR partielle de 18%).⁵⁶ Cette molécule n'a été étudiée que dans des essais de phase II et n'a pas encore été validée dans aucune étude de phase III à ce jour.^{57 58}

Les thérapies ciblées testées jusqu'à présent ont été assez décevantes, que ce soit les inhibiteurs de la farnésyl transférase censés inhiber la voie RAS ou encore les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant FLT3. De même, la clofarabine (analogue nucléosidique), la clorétazine (agent alkylant), le sirolimus (inhibiteur de mTOR), la decitabine (agent hypométylant) ou encore le flavoripidol (inhibiteur des CDK, kinases dépendantes du cycle) ont été ou sont en cours d'exploration dans des essais de phase 2.

Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut également être tentée suite à un conditionnement de type séquentiel comprenant chimiothérapie cytotoxique, RIC Allo-SCT et injections de lymphocytes de donneur (DLI).⁵⁹

Traitement de post-rémission

L'obtention d'une RC ne garantit pas une survie prolongée, puisqu'une majorité de patients en RC va en réalité rechuter. Une seconde phase dite de consolidation est nécessaire pour éliminer les blastes leucémiques résiduels.

La stratégie adoptée dépend des facteurs pronostiques de la LAM.

L'étude pivot mettant en évidence l'intérêt de l'AraC haute dose en traitement de post-rémission des LAM de bon pronostic chez le sujet jeune remonte à 1994.⁶⁰ Dans cette étude du CALGB, 1088 patients présentant une LAM *de novo* recevaient un traitement d'induction par daunorubicine et AraC (schéma 3 + 7). Parmi les 693 patients en rémission complète, 596 patients étaient randomisés dans 3 bras qui différaient par la dose d'AraC administrée (100 mg/m²/jour pendant 5 jours, 400 mg/m²/jour pendant 5 jours ou 3000 g/m²/jour toutes les 12 heures, J1, J3 et J5). Chez les patients de moins de 60 ans, la survie sans récurrence (LFS) à 4 ans était significativement supérieure dans le bras AraC haute dose (44% versus 29% dans le bras AraC 400 et 24% dans le bras AraC 100). Cette différence n'était en revanche pas retrouvée chez les sujets de plus de 60 ans (LFS d'environ 16% à 4 ans).

Dans cet essai, l'AraC haute dose bénéficiait principalement aux patients ayant une CBF LAM, la LFS à 5 ans étant de 78% dans le bras AraC haute dose versus 57% dans le bras AraC 400 et 16% dans le bras AraC 100. Les LAM-CN bénéficiaient de façon moins marquée de l'AraC haute dose (LFS de 40% à 5 ans pour le groupe AraC haute dose ; 37% pour le

groupe AraC 400 et 20% pour le groupe AraC 100, $p = 0.01$). En revanche, les LAM ayant une cytogénétique anormale non CBF ne tiraient aucun avantage de l'AraC haute dose. Au total, la chimiothérapie par AraC haute dose entraîne des résultats satisfaisants dans les LAM à caryotype favorable chez le sujet jeune. En revanche, elle n'a pas d'intérêt dans les LAM à cytogénétique défavorable ou chez le sujet âgé.

La consolidation des CBF LAM en RC1 repose donc actuellement sur l'AraC haute dose. En particulier, l'allogreffe n'améliore pas le pronostic des patients atteint de LAM t(8;21) en RC ni celui des patients atteints de LAM inv(16)/t(16;16) en RC1.^{61 62} La place de l'autogreffe dans cette indication reste à préciser.⁶³

La consolidation des LAM de pronostic intermédiaire n'est pas clairement déterminée, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constituant une stratégie recevable.⁶⁴ Le CALGB a montré qu'un traitement comportant 4 cycles d'AraC à doses intermédiaires ou haute dose améliorerait la survie des LAM à caryotype normal par rapport à une consolidation comportant un nombre inférieur de cycles.⁴⁹

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques a trouvé toute sa place dans la prise en charge des LAM à cytogénétique défavorable du sujet jeune. En particulier, la supériorité de l'allogreffe à conditionnement standard myéloablatif par rapport à la chimiothérapie seule a été démontrée dans plusieurs essais randomisés et confirmée par une méta-analyse chez le sujet de moins de 55 ans dans ce sous groupe de LAM.⁶⁵

La place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la consolidation des LAM en RC1 a fait l'objet de plusieurs essais randomisés. Une méta-analyse met en évidence une meilleure LFS chez les patients ayant reçu une autogreffe par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule mais ne démontre pas d'amélioration de la survie globale.⁶⁶

Cas de la leucémie aiguë promyélocytaire

Le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire diffère de la prise en charge des autres LAM grâce à l'avènement de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA), véritable thérapeutique ciblée de la leucémie aiguë promyélocytaire. La première utilisation de cette thérapeutique date de 1985 et fut à l'initiative de l'Institut d'Hématologie de Shanghai.⁶⁷ L'apport d'ATRA exogène entraîne des concentrations pharmacologiques d'ATRA mille fois supérieures aux concentrations physiologiques. A dose pharmacologique ($10^{-6}M$), l'ATRA dissocie le complexe répresseur composé de l'homodimère PML-RAR α , de PML, RXR et des corépresseurs (histones déacétylases entre autres) au niveau des RARE. Les histones acétylases sont ainsi activées permettant la décompaction de l'ADN. Parallèlement, l'ATRA provoque la dégradation de PML-RAR α . Les gènes impliqués dans la différenciation granulocytaire sont ainsi transcrits puis traduits.

Actuellement, l'induction des leucémies aiguës promyélocyaires repose sur une association ATRA, anthracycline et AraC. Le traitement de post-rémission comporte un traitement par ATRA et une chimiothérapie à base d'anthracycline éventuellement associée à l'AraC haute dose. Enfin, le traitement de maintenance comporte de la 6-mercaptopurine, du méthotrexate et de l'ATRA pendant 2 ans.

L'Arsenic trioxide constitue une seconde thérapeutique ciblée de la leucémie aiguë promyélocytaire. Cette molécule permet en effet la dégradation de PML-RAR α .

Traitement des LAM du sujet âgé

La prise en charge des LAM du sujet âgé reste décevante. L'analyse rétrospective de 2657 patients âgés de plus de 65 ans met en évidence un taux de mortalité de 86% à un an et de 94% à deux ans.⁶⁸ Les raisons d'un tel taux de mortalité sont multiples. Tout d'abord, les sujets âgés ont un état général plus altéré, présentent davantage de comorbidités et ont une tolérance moindre à la chimiothérapie intensive. Ensuite, les LAM du sujet âgé sont souvent secondaires à une hémopathie préexistante (myélodysplasie par exemple) et possèdent une cytogénétique défavorable. Enfin, les blastes expriment fréquemment une résistance de type MDR (multi-drug resistance).

Selon l'âge, l'état général et les facteurs pronostiques, trois options thérapeutiques peuvent être discutées allant de la prise en charge palliative simple, en passant par l'essai thérapeutique et pouvant aller jusqu'à l'induction standard par anthracyclines et AraC.

Le Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg[®]) a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement des LAM CD33+ en rechute du sujet d'au moins 60 ans.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Greffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement myéloablatif : problématique selon l'âge et toxicités

L'histoire de la greffe de cellules souches hématopoïétiques trouve ses racines dans les années 1950 suite aux catastrophes nucléaires de 1945. Plusieurs expériences réalisées chez la souris et le cochon d'Inde mirent en évidence que l'injection de moelle osseuse autologue chez des animaux irradiés permettait la reconstitution hématopoïétique et la survie des animaux.⁶⁹ E.D. Thomas et ses collègues appliquèrent par la suite l'irradiation et la greffe de moelle osseuse allogénique à visée thérapeutique dans le traitement du cancer sans succès initialement.⁷⁰ Une décennie après les catastrophes nucléaires, cette thérapeutique innovante avait également pour

ambition de traiter les individus irradiés de façon accidentelle. Ceci fut tenté par Mathé en 1959 à l'Institut Curie chez des ouvriers Yougoslaves irradiés.⁷¹

Pendant 10 ans, la greffe de moelle fut exclusivement syngénique. En particulier, Thomas décrivit pour la première fois en 1959 une transplantation de tissu hématopoïétique chez un patient atteint de leucémie aiguë lymphoblastique avec la moelle osseuse de son frère jumeau. Il obtint une rémission complète de quelques mois mais celle-ci fut suivie de rechute. Parallèlement aux travaux effectués chez l'homme, la recherche animale fut développée chez le chien par l'équipe de Thomas à partir de 1955. Les chiens irradiés à des doses supra-léthales pouvaient survivre lorsqu'ils recevaient de la moelle osseuse autologue. Les chiens irradiés puis greffés de façon allogénique avaient un devenir variable : ils décédaient souvent assez rapidement, que ce soit d'infection ou de maladie du greffon contre l'hôte. De façon remarquable, les chiens greffés avec un chien provenant de la même portée présentaient une survie globale augmentée (Thomas, Bone Marrow Transplantation - past, present and future, Nobel Lecture, December 8, 1990). Le choix du donneur se révélait déterminant dans la réussite de la greffe, reflétant sur le plan clinique l'importance du système Human Leukocyte Antigen (HLA) au niveau moléculaire. A cette époque, ce dernier était en cours d'identification par l'équipe de Jean Dausset. En 1968, on revint à la greffe allogénique chez l'homme et l'équipe du Docteur Robert Good effectua une transplantation allogénique intra-familiale chez un enfant atteint de déficit congénital immunitaire sévère.⁷²

Dans les années 1970, l'équipe de Thomas développa la greffe de moelle allogénique chez les patients atteints de leucémie aiguë avec pour la première fois la démonstration d'une possible guérison.⁷³ En 1979, Thomas confirmait le potentiel curatif de la greffe de moelle allogénique dans la leucémie aiguë non lymphoblastique.⁷⁴

Principe généraux de la greffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement myéloablatif

La transfusion d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques est précédée d'un conditionnement associant irradiation corporelle totale et/ou chimiothérapie. Ce dernier prépare le patient à recevoir le système hématopoïétique étranger en lieu et place de son propre système.

Dans la vision classique - et probablement un peu simplifiée - de l'allogreffe, ce conditionnement a trois fonctions. Tout d'abord, il vise à éradiquer les cellules tumorales. Ensuite, il a un rôle immunosuppresseur afin d'éviter le rejet du greffon. Enfin, il est myéloablatif, autrement dit il détruit les cellules hématopoïétiques du receveur pour permettre aux cellules du donneur de pouvoir s'implanter.

La conception première de l'allogreffe considérait le greffon comme un simple antidote à la toxicité hématologique du conditionnement. En réalité, la greffe possède également une activité immunologique anti-tumorale des cellules du donneur vis-vis des cellules leucémiques du receveur. Les preuves scientifiques en faveur de cet effet « Graft versus Leukemia » (GVL) sont multiples. En 1956, Barnes et Loutit notèrent que les taux de rechute étaient diminués chez les souris leucémiques allogreffées par rapport à des souris autogreffées.^{75 76} Par ailleurs, les souris allogreffées mouraient le plus souvent de diarrhée chronique, correspondant *a posteriori* à une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Ces chercheurs évoquèrent d'ailleurs pour la première fois l'hypothèse d'une réaction immunitaire du greffon contre les cellules leucémiques. Chez l'homme, cet effet fut mis en évidence par l'équipe de Seattle au début des années 1980 : Weiden *et al.* mirent en évidence un taux de rechute diminué chez les patients qui présentaient parallèlement une réaction de GVHD aiguë ou chronique.⁷⁷ Une autre preuve indirecte de l'effet GVL provient des greffes syngéniques, dans lesquelles le taux de rechute est supérieur à celui retrouvé dans les allogreffes non syngéniques. De même, les greffes de cellules souches T-déplétées présentent un taux de GVHD diminué mais un taux de rechute supérieur à des greffes non T-déplétées.⁷⁸ Enfin, l'injection de lymphocytes de donneur (DLI) permet parfois d'obtenir une nouvelle rémission complète chez des patients allogreffés présentant une rechute. Cet effet GVL des lymphocytes de donneur a été mis en évidence pour la première fois en 1990 chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique.⁷⁹

Compatibilité de la greffe et système HLA

La compatibilité d'un greffon dépend principalement des systèmes HLA du donneur et du receveur.

Le système HLA est la version humaine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Il regroupe un ensemble de plus de 200 gènes regroupés sur une région du bras court du chromosome 6 et qui, - pour un certain nombre d'entre eux - sont impliqués dans la réponse immunitaire. Cette région chromosomique est divisée en 3 parties, appelées HLA de classe I, II et III.⁸⁰ Les gènes du système HLA ont pour caractéristique commune d'être particulièrement polymorphes, exprimés de façon codominante et transmis à la descendance par haplotype complet.

Le système HLA de classe I est constitué d'une vingtaine de gènes. Il est exprimé par la majorité des cellules nucléées de l'organisme et par les plaquettes. Seuls les locus A, B et C sont véritablement impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire. Ils codent une chaîne polypeptidique α très polymorphe qui s'associe à la β -2 microglobuline, invariante, pour former un récepteur transmembranaire hétérodimérique. Celui-ci présente les antigènes

provenant de la dégradation de protéines souvent intracellulaires aux lymphocytes T cytotoxiques CD8+, permettant ainsi leur activation. Le système HLA de classe II est exprimé par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), principalement les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les lymphocytes T activés. Les gènes de classe II codent des chaînes polypeptidiques α et β . Les principaux locus sont DR, DQ et DP, la lettre D désignant la classe, la 2^{ème} lettre (M, O, P, Q ou R) la famille et la 3^{ème} lettre (A ou B) la chaîne α ou β . Le récepteur membranaire formé par cet hétérodimère présente les peptides antigéniques issus de protéines le plus souvent extracellulaires aux lymphocytes T CD4+ dits auxiliaires.

Le système HLA de classe III code entre autres diverses molécules du complément ainsi que des protéines pro-inflammatoires (heat-shock proteins et TNF- α).

Les lymphocytes T du receveur peuvent reconnaître les antigènes du donneur et provoquer un rejet de greffe. A l'inverse, les lymphocytes T du donneur peuvent reconnaître les antigènes du receveur et entraîner une GVHD.

La sélection du donneur est donc capitale dans la réussite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le typage HLA des individus peut être déterminé de façon sérologique et/ou par biologie moléculaire sur l'ADN à une résolution faible, intermédiaire voire allélique. Compte-tenu du polymorphisme du système HLA et de la transmission en bloc des haplotypes parentaux, l'éventuel donneur doit d'abord être recherché au sein de la fratrie du patient. La seule caractérisation sérologique A, B, DR du patient et de la fratrie permet d'identifier les haplotypes parentaux et par la suite de conclure à une éventuelle compatibilité HLA (The EBMT Handbook, Hamatopoietic Stem Cell Transplantation, 2004 Revised Edition, Editors : J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl, T. Masszi). La greffe est dite géno-identique. Dans 70% des cas, un tel donneur intra-familial n'existe pas, si bien qu'un donneur extra-familial doit être recherché dans une base de donnée mondiale, appelée Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW). Celle-ci collecte les données des registres nationaux des donneurs de moelle osseuse et de sang de cordon. Le registre Français s'appelle France Greffe de Moelle (FGM) et dépend de l'Agence Française de Biomédecine. FGM collecte les données des 34 laboratoires HLA de l'Etablissement Français du Sang. En France, les patients/donneurs sont initialement typés au niveau des locus A, B et DRB1.⁸¹ Une caractérisation au niveau allélique des locus A, B, C, DR et DQ est nécessaire pour affirmer la compatibilité de la greffe entre un donneur et son receveur. De plus, les exons 2 et 3 des molécules de classe I et l'exon 2 des molécules de classe II sont séquencés afin de ne pas méconnaître les allèles nuls.⁸²

Complications et limites de l'allogreffe à conditionnement standard

Le rejet de greffe

La prise de greffe est définie comme le premier des trois premiers jours consécutifs au cours desquels le taux de polynucléaires neutrophiles est supérieur ou égal à $0.5 \cdot 10^9/L$.

Le rejet de greffe est soit primaire soit secondaire après une prise de greffe initiale. Le rejet de greffe primaire est classiquement défini par une absence de prise de greffe 42 jours suivant la transplantation. Cette complication survient rarement. Les principaux facteurs de risque sont la faible cellularité du greffon, les disparités HLA entre donneur et receveur, la présence chez le receveur d'un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène HLA présent chez le donneur, les greffes de fœtus ou de sang de cordon, les greffes T-déplétées ainsi que les infections virales - cytomégalovirus (CMV) par exemple.

La Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

Elle correspond à une agression des organes du receveur par les lymphocytes T du donneur. Particulièrement fréquente, elle est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables. Son mécanisme et sa présentation clinique sont différentes, selon son caractère aigu ou chronique.

La GVHD aiguë survient classiquement durant les 100 premiers jours suivant l'allogreffe. Elle se produit chez 30 à 50% des patients recevant une greffe génoidentique. Les organes les plus souvent atteints sont la peau, le tube digestif et le foie. Au stade initial, la GVHD aiguë cutanée touche avec prédilection les faces palmaires des mains et des pieds. L'atteinte cutanée se présente sous la forme d'un rash cutané pouvant évoluer vers des bulles dans les formes plus sévères. L'atteinte du tube digestif comprend classiquement des nausées, des douleurs abdominales, une diarrhée aqueuse voire des rectorragies. La GVHD aiguë hépatique se manifeste par une cholestase éventuellement ictérique.

Le mécanisme physiopathologique de la GVHD aiguë n'est que partiellement compris. Selon la théorie de Ferrara, trois étapes se succèdent (figure 4).

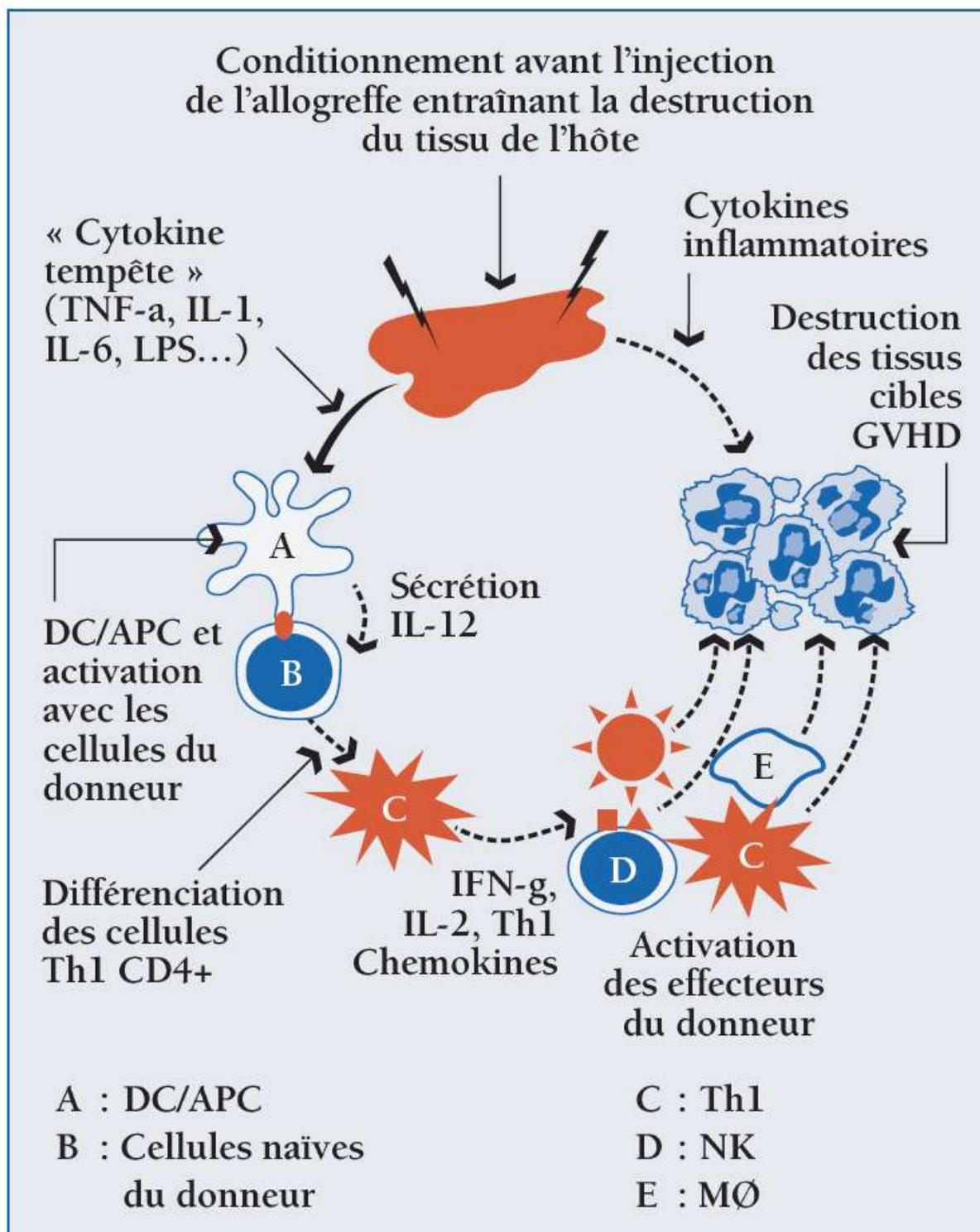


Figure 4 : modèle de Ferrara, issu de Cancéroguide en Hématologie, coordonné par M. Mohty et M. Michallet, Editions Margaux Orange

Lors de la première phase, les tissus du receveur sont abîmés par la maladie sous-jacente, les infections et le conditionnement, si bien que de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées. La synthèse des molécules du système HLA et des molécules d'adhésion est augmentée. La deuxième phase correspond à l'activation des lymphocytes T du donneur par les cellules présentatrices d'antigène du receveur, mécanisme connu sous le nom

d'alloréactivité. Les cellules dendritiques présentent en effet aux lymphocytes T les peptides antigéniques, en particulier les déterminants antigéniques HLA du receveur incompatibles avec le donneur. Les lymphocytes prolifèrent, se différencient et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, qui recrutent les cellules effectrices vers les organes atteints. La troisième et dernière phase fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK activées par les lymphocytes T. Les macrophages sont également stimulés par le lipopolysaccharide bactérien provenant du tube digestif. Les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques provoquent la lyse des cellules cibles et/ou leur apoptose. Cette destruction tissulaire entraîne une libération accrue des cytokines pro-inflammatoires de la première phase, si bien que le mécanisme s'auto-entretient, aboutissant à un véritable orage cytokinique.⁸³

Les principaux facteurs de risque de la GVHD aiguë sont les greffes extra-familiales, les mismatches HLA, l'âge avancé du donneur et du receveur, un greffon issu de donneur féminin transplanté à un receveur masculin.

La GVHD chronique survient après le 100^{ème} jour suivant la greffe. De façon analogue à la GVHD aiguë, le patient présente une éruption cutanée érythémateuse, des nausées, des vomissements ou une diarrhée, ainsi qu'une cholestase. Contrairement à la GVHD aiguë, on peut retrouver de façon non exhaustive un aspect cutané lichénoïde ou sclérodermique, une dépigmentation, un syndrome sec ou encore une atteinte broncho-pulmonaire à type de bronchiolite oblitérante. Les principaux facteurs de risques de la GVHD chronique sont la survenue préalable d'une GVHD aiguë ainsi que le type de greffon utilisé : les greffons issus de cellules souches périphériques provoquent davantage de GVHD chronique que ceux issus de moelle osseuse.⁸⁴

Outre sa morbidité et sa mortalité intrinsèques, la GVHD entraîne une augmentation des complications infectieuses par l'altération des barrières cutanéomuqueuses, les perturbations du système immunitaire et les traitements immunosuppresseurs instaurés.

La prévention de la GVHD est donc primordiale et repose sur les immunosuppresseurs. Le méthotrexate fut la première molécule employée à cet effet. La ciclosporine (CsA) a été utilisée à partir des années 1980. Le tacrolimus, le sirolimus, le mycophénolate mofétil sont parfois administrés dans cette intention. La déplétion T du greffon permet de diminuer le risque de GVHD au prix d'un taux de rechute important.

La prise en charge thérapeutique de la GVHD repose initialement sur la corticothérapie. En cas d'échec, le pronostic devient particulièrement réservé.

Les complications infectieuses

Dans les conditionnements myéloablatifs, on distingue trois phases d'immunodépression qui entraînent une vulnérabilité spécifique vis-à-vis des agents infectieux.⁸⁵

La première phase correspond à la période de neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à $0.5 \cdot 10^9/L$) précédant la prise de greffe. Elle dure le plus souvent moins de 30 jours. Pendant cette période, le patient présente un déficit des fonctions phagocytaires habituellement remplies par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages. Ceci entraîne une susceptibilité accrue vis-à-vis des bactéries (bacilles gram négatif et cocci gram +) et des champignons (en particulier *Aspergillus*) présents dans la flore du tube digestif, sur la peau ou dans l'environnement du patient. De même, les sujets séropositifs pour Herpes Simplex Virus (HSV) risquent une réactivation du virus.

La deuxième phase survient après la prise de greffe et se poursuit jusqu'à J100. Les fonctions phagocytaires sont restaurées mais il existe un déficit de l'immunité à médiation cellulaire, qui peut être accru par la survenue de GVHD. Cette immunodépression entraîne une susceptibilité particulière vis-à-vis des virus, en particulier le CMV. Les infections à *Aspergillus* ou *Pneumocystis jiroveci* sont également fréquentes pendant cette période.

La troisième et dernière phase survient après J100. Il existe un déficit de l'immunité cellulaire et humorale éventuellement exacerbé par une GVHD chronique. Le CMV, le virus varicelle-zona, les virus respiratoires, l'Epstein-Barr Virus (EBV) - responsable du syndrome lymphoprolifératif post-transplantation lié à l'EBV - et les germes encapsulés sont autant de germes potentiellement pathogènes pour le patient allogreffé.

La maladie veino-occlusive

Egalement appelée syndrome d'obstruction sinusoidale du foie, la maladie veino-occlusive se présente cliniquement sous la forme d'un ictère, d'une hépatomégalie douloureuse et d'une rétention hydrosodée associée à une prise de poids. Elle peut se compliquer d'une défaillance multiviscérale avec anasarque, insuffisance rénale, cardiaque et pulmonaire, encéphalopathie voire coma. Sur le plan anatomo-pathologique, l'événement initiateur correspond à une altération de l'épithélium des sinusoides hépatiques par la chimiothérapie (alkylants principalement).⁸⁶ Des événements thrombotiques puis une occlusion de ces sinusoides s'ensuivent aboutissant à une réduction du flux veineux hépatique. Une hypertension portale survient, entraînant la formation d'ascite.

Limites de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif

En raison des multiples complications susceptibles de survenir, les conditionnements myéloablatifs sont réservés aux patients de moins de 50-55 ans, ce qui contraste avec l'âge médian de survenue des LAM. Les comorbidités - d'autant plus fréquentes que les patients sont âgés - constituent également un frein notable à la réalisation d'une telle allogreffe.

Dans les années 1980, de nombreuses études ont essayé d'intensifier les conditionnements pour augmenter l'effet anti-tumoral. L'équipe de Seattle a ainsi comparé deux doses différentes d'irradiation corporelle totale (ICT) chez des patients atteints de LAM en RC1 devant recevoir une greffe allogénique intra-familiale. Les patients recevaient un conditionnement par cyclophosphamide 120 mg/kg associé à une ICT de 12 Gy ou de 15.75 Gy.⁸⁷ Une augmentation de l'irradiation permettait une diminution du taux de rechute à 3 ans (12% versus 35%) mais entraînait une mortalité liée à la transplantation (TRM) (32% versus 12%) plus importante. Ces deux effets s'antagonisent si bien que la survie sans récurrence à 3 ans était équivalente (59% versus 58%). L'intensification des doses trouve alors ses limites. Par conséquent, les équipes de greffe ont essayé de réduire la TRM en diminuant l'intensité du conditionnement. L'allogreffe avec conditionnement à intensité réduite est alors apparue à la fin des années 1990.

Allogreffe et conditionnement à intensité réduite

Principes généraux de la greffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement à intensité réduite

Réduire l'intensité du conditionnement a pour principal objectif de diminuer la toxicité et donc la mortalité liées à la greffe ; l'effet anti-tumoral repose alors moins sur le conditionnement que sur l'effet GVL. Le conditionnement n'étant pas totalement myéloablatif, les cellules hématopoïétiques du receveur et du donneur cohabitent initialement, créant ainsi un chimérisme hématopoïétique. Par conséquent, une reconstitution hématopoïétique autologue se produit dans les 28 jours en l'absence de greffe. Ces trois caractéristiques, à savoir la faible toxicité du conditionnement, la présence d'un chimérisme mixte transitoire et la myélosuppression transitoire définissent les conditionnements à intensité réduite. La faisabilité technique chez l'homme a été démontrée à la fin des années 1990 par l'équipe du MD Anderson à Houston (Etats-Unis) d'une part et celle de l'hôpital Ichilov à Tel Aviv (Israël) d'autre part.

En 1997, l'équipe Américaine a publié une première étude concernant 15 patients âgés de 27 à 71 ans (âge médian de 59 ans) atteints de LAM ou de myélodysplasie de mauvais pronostic non éligibles à un conditionnement myéloablatif.⁸⁸ Ces patients ont reçu une greffe conditionnée par un analogue des purines (fludarabine ou 2-chloro-déoxy-adénosine) associé à diverses molécules (idarubicine et AraC/ melphalan). L'analogue des purines devait entraîner une immunosuppression destinée à permettre la prise de greffe. Les molécules

associées avaient un rôle anti-leucémique. 11 patients avaient plus de 55 ans lors de l'allogreffe. De plus, parmi les 8 patients ayant obtenu une RC au moins transitoire, 6 patients ont présenté un chimérisme donneur $\geq 90\%$. Cette première tentative ne fut guère couronnée de succès thérapeutique puisque la majorité des patients devait soit rechuter soit décéder, seuls 2 patients étant en RC à J34 et J170. Néanmoins, l'obtention d'un chimérisme donneur ouvrait la voie à des études ultérieures sur les conditionnements à intensité réduite.

En 1998, l'équipe de S. Slavin à Tel-Aviv rapporta son expérience concernant 26 patients atteints de pathologies hématologiques variées traités avec une greffe allogénique conditionnée par de la fludarabine, du sérum anti-lymphocytaire (SAL) et du busulfan à dose réduite (8 mg/kg dose totale).⁸⁹ Cette étude mettait en évidence l'excellente tolérance du traitement par les patients. De plus, 5 patients étaient âgés d'au moins 50 ans et un patient avait 61 ans lors de l'allogreffe, laissant entrevoir un recul de l'âge limite pour l'allogreffe.

Les types de conditionnements à intensité réduite

Au sein du conditionnement décrit par S. Slavin, le busulfan a une toxicité médullaire. La fludarabine et le SAL ont un rôle immunosuppresseur. Le SAL permet de plus une déplétion transitoire des lymphocytes T, participant ainsi à la prophylaxie de la GVHD.

La fludarabine s'est imposée comme la molécule quasi-incontournable des conditionnements à intensité réduite. Elle permet en particulier une prise de greffe quasi-certaine. Les traitements qui lui sont associés varient selon les centres hospitaliers. Outre la fludarabine, les conditionnements peuvent comporter une ICT (classiquement 2 Gy pouvant aller jusqu'à 8 Gy), du busulfan (jusqu'à 10 mg/kg), du melphalan (jusqu'à 140 mg/m²) ou encore du thiotépa (jusqu'à 10 mg/kg).^{90 91 92}

Tous les conditionnements décrits ci-dessus constituent un ensemble continu et assez hétérogène dont les caractères cytotoxiques sont particulièrement variables. Par exemple, un conditionnement par fludarabine et ICT 8 Gy est à la frontière des conditionnements standards myéloablatifs. A l'opposé, un conditionnement composé de fludarabine (120 mg/m²), d'AraC (4g/m²) et d'idarubicine (36 mg/m²) peut être considéré comme non myéloablatif.

Toxicité des greffes de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement à intensité réduite

Les conditionnements à intensité réduite présentent une toxicité réduite par rapport aux conditionnements myéloablatifs. Les mucites sont moins importantes et la maladie veino-

occlusive a pratiquement disparu. Sur le plan hématologique, le support transfusionnel est nettement moins important – parfois même inexistant – et les périodes d'aplasie sont raccourcies de façon significative. Les complications infectieuses survenant pendant la période d'aplasie sont donc réduites. Néanmoins, le risque de bactériémie persiste après la prise de greffe, la corticothérapie utilisée pour la GVHD étant le principal facteur de risque. Par ailleurs, le risque aspergillaire constitue la complication infectieuse majeure susceptible de mettre en jeu le pronostic vital. Enfin, on note des réactivations du CMV, particulièrement fréquentes lorsque le greffon est médullaire.⁹³

On espérait initialement une nette réduction de la GVHD grâce aux conditionnements à intensité réduite. Malheureusement, il n'en est rien et les GVHD aiguë et chronique restent un problème majeur. Leur chronologie est cependant modifiée par rapport au schéma classique, la GVHD aiguë pouvant survenir au-delà des 100 jours théoriques, reflétant la prise de greffe plus lente des cellules lymphoïdes du donneur.⁹⁴ Ce risque de GVHD est d'ailleurs corrélé à la rapidité d'installation du chimérisme donneur des lymphocytes T.⁹⁵

LAM et greffes de cellules souches hématopoïétiques

LAM et conditionnement à intensité réduite

L'âge maximum (environ 50-55 ans) permettant un conditionnement myéloablatif standard contraste avec l'âge médian de survenue des LAM, d'environ 67 ans. L'avènement des conditionnements à intensité réduite a permis de proposer une greffe de cellules souches hématopoïétiques à des patients antérieurement non éligibles pour un tel traitement.

La supériorité de cette stratégie par rapport à la chimiothérapie conventionnelle a été démontrée chez des patients atteints de LAM à caryotype intermédiaire ou défavorable en RC1, grâce à des comparaisons entre des patients avec ou sans donneur intra-familial non éligibles pour un conditionnement myéloablatif standard. Dans une étude en intention de traiter portant sur 95 patients, l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille) retrouve une LFS à 4 ans de 54% chez les patients ayant un donneur intra-familial versus 30% chez les sujets sans donneur intra-familial ($p=0.01$). Les survies globales de ces deux groupes sont significativement différentes ($p=0.04$).⁹⁶ Le suivi à long terme de ces patients a confirmé ces résultats (suivi médian de 4.8 ans).⁹⁷

La masse tumorale lors de la greffe constitue le principal facteur pronostique des sujets atteints de LAM greffés avec un RIC. Dans une étude rétrospective du Cooperative German Transplant Study Group comportant 113 patients, la survie sans événement (EFS) était de 49% pour les patients ayant une blastose médullaire inférieure à 5%, 24% pour les patients

ayant entre 5 et 20% de blastes, et 14% pour les patients ayant plus de 20% de blastes.⁹⁸ La greffe doit donc être proposée de façon précoce au cours de la prise en charge et dans la mesure du possible chez un patient en RC. Shimoni *et al.* arrivent à la même conclusion.⁹⁹ Parmi 112 patients atteints de LAM ou de myélodysplasie, 45 patients ont reçu un conditionnement myéloablatif BuCy (busulfan i.v. 12.8 mg/kg et cyclophosphamide 60 mg/kg), 26 patients ont reçu une greffe conditionnée par FB4 (fludarabine 150-160 mg/m² et busulfan i.v. 12.8 mg/kg) et 41 patients ont eu un RIC (FB2 : fludarabine 150-160 mg/m² et busulfan i.v. 6.4 mg/kg). Le conditionnement myéloablatif entraînait une TRM supérieure mais un taux de rechute diminué par rapport aux autres conditionnements. Les données de survie n'étaient pas statistiquement différentes chez les patients greffés en RC quel que soit le conditionnement. En revanche, les patients greffés avec une LAM réfractaire ou en rechute présentaient une survie significativement améliorée après un conditionnement myéloablatif (BuCy ou FB4), aucun patient ne survivant après un RIC.

Dans les RIC, la survie est prolongée chez les patients présentant une GVHD chronique grâce à un taux de rechute diminué, confirmant ainsi une donnée déjà connue dans la greffe à conditionnement standard. L'étude espagnole de Valcàrcel *et al.* a étudié rétrospectivement une cohorte composée de 59 patients atteints de LAM de mauvais pronostic et 34 patients présentant une myélodysplasie.¹⁰⁰ Les patients ont reçu une greffe intra-familiale conditionnée par de la fludarabine 150 mg/m² et du Busulfan (8 à 10 mg/kg) en traitement de consolidation. En analyse multivariée, la présence d'une GVHD chronique constituait le principal déterminant d'une survie prolongée.

Chez le patient de moins de 50 ans, les conditionnements standard myéloablatif ou à intensité réduite peuvent être tous deux envisagés. La présence de comorbidités a également un impact significatif sur la stratégie adoptée. L'équipe de Seattle a d'ailleurs développé un index de comorbidité spécifique à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques permettant de prédire la TRM et la survie.¹⁰¹ Comparés aux conditionnements myéloablatifs standards, les RIC diminueraient le risque de décès toxique mais augmenteraient le taux de rechute,¹⁰² les survies globales semblant similaires. Des études prospectives sont néanmoins nécessaires pour définir la place des deux types de conditionnements.

Les études rapportées concernant le traitement des LAM par RIC allo-SCT sont le plus souvent des expériences locales si bien que les comparaisons sont difficiles : le statut des LAM, les conditionnements, les prophylaxies de la GVHD sont variables et concernent des effectifs le plus souvent restreints. Ils sont décrits dans le tableau 6.

Auteur	Diagnostic	N	LAM en RC1 (%)	Age	Donneur intra-familial HLA identique (%)	Conditionnement	GVHD aiguë (grade 2-4) /GVHD chronique	TRM	Rechute	Survie globale
Hegenbart ¹⁰³	LAM	122	42%	58 (17-74)	48%	ICT-2Gy (16) Flu-ICT-2Gy (84)	40%/extensive 36%	16%	39%	48%
Blaise ¹⁰⁴	LAM	33	100%	52 (26-60)	100%	Flu-BU-SAL	24%/64%	9%	18%	79% à 18 mois
De Lima ¹⁰⁵	LAM : 68 MDS : 26	94	12%	58 (22-75)	54%	Flu-Mel Flu-AraC-Ida	36%/34%	30% à 1 an	40%	34% à 3 ans
Tauro ¹⁰⁶	LAM : 56 MDS : 20	76	39%	52 (18-71)	46%	Flu-Mel-Alem	28%/11%	19% à 1 an	36%	41% (à 3 ans)
Sayer ⁹⁸	LAM	113	22%	51 (16-76)	44%	Flu-BU-SAL (82) Flu-BU-Cy (1) Flu-ICT (17)	42%/33%	53% à 2 ans	NA	32% à 2 ans
Van Besien ¹⁰⁷	LAM : 41 MDS : 11	52	17%	52 (17-71)	44%	Flu-Mel-Alem	33%/18% à 1 an	33% à 1 an	32%	48% à 1 an
Schmid ¹⁰⁸	LAM : 65 MDS : 10	75	11%	52 (18-66)	41%	Flu – Amsa – AraC puis ICT 4 Gys- SAL-Cy puis DLI	49%/35%	Familial 23% Fichier 50%	LFS : 40% à 2 ans	42% à 2 ans
Shimoni ⁹⁹	LAM : 95 MDS : 17	112	24%	50 (17-70)	53%	BU-Cy (40) Flu – BU (myélob.) (23) Flu-BU (red.) (37)	36%/47%	22% 8% 8%	33% 43% 49%	50% 49% à 2 ans 47%

Tableau 6 : principales études évaluant les RIC allo-SCT dans les LAM (d'après Blaise *et al.*, 2007, *Haematologica*, **92**(4): 533-41)

MDS : myélodysplasie

Alem : Alemtuzumab ; Amsa : Amsacrine ; Flu : fludarabine ; Mel : melphalan ; Cy : cyclophosphamide

Objectifs du travail : comparaison entre deux conditionnements

Les conditionnements à intensité réduite sont nombreux et leur myélotoxicité variable. Si l'effet GVL a une place essentielle dans l'activité anti-tumorale des greffes avec RIC, l'impact du conditionnement est moins bien défini. En particulier, la place des différents conditionnements dans la prise en charge des LAM n'est pas claire. Sont-ils tous équivalents ? Doivent-ils garder une certaine myélotoxicité pour être efficaces ? Ou peuvent-ils être exclusivement immunosuppresseurs ? Les stratégies utilisées au CHU de Nantes et à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille) diffèrent à ce sujet, le service d'hématologie du CHU de

Nantes ayant opté pour l'immunosuppression tandis que l'Institut Paoli-Calmettes a choisi un conditionnement plus cytotoxique. Le travail de thèse présenté ci-dessous compare ces deux approches.

MATERIEL ET METHODES

Les caractéristiques des patients et les méthodes utilisées sont décrites en annexe 2.

Entre janvier 2001 et mai 2006, 31 patients présentant une LAM en RC1 ont bénéficié d'une RIC allo-SCT avec un donneur intra-familial géno-identique au sein de l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille, France) (groupe FB2A1, N =18) ou du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (France) (groupe FB1A2, N =13).

Dans le groupe FB2A1, les patients recevaient un traitement d'induction comprenant de l'idarubicine et de l'AraC à dose standard. Les patients réfractaires à cette chimiothérapie étaient traités par daunorubicine et AraC à dose standard. Tous les patients du groupe FB2A1 étaient en RC1. Le traitement de consolidation comportait habituellement un cycle de daunorubicine associé à l'AraC sous-cutanée puis un cycle d'AraC haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches périphériques.

Dans le groupe FB1A2, le traitement d'induction comportait une anthracycline (daunorubicine, idarubicine ou mitoxantrone) et de l'AraC à dose standard. Une patiente a uniquement reçu de l'AraC haute dose en traitement d'induction car elle avait précédemment reçu des anthracyclines en traitement adjuvant d'un cancer du sein. Une fois la RC1 obtenue, un traitement par idarubicine et de l'AraC sous-cutanée était habituellement entrepris suivi d'un cycle d'AraC haute dose. Aucune autogreffe n'a été réalisée dans le groupe FB1A2.

30 des 31 patients ont reçu une RIC allo-SCT en raison d'une cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Une patiente du groupe FB1A2 présentant une LAM avec cytogénétique favorable (t(8;21)(q22;q22)) et une localisation mammaire a été greffée suite à une aplasie persistante compliquant un cycle d'AraC haute dose.

Aucun des 31 patients n'était en mesure de recevoir un conditionnement myéloablatif standard en raison de l'âge (> 50 ans) ou de comorbidités. Tous les patients possédaient un donneur intra-familial géno-identique. Les cellules souches périphériques ont été collectées par cytophérèse après stimulation par G-CSF. Un consentement écrit a été obtenu auprès des patients et des donneurs.

Description des conditionnements

Le conditionnement par FB2A1 comprenait de la fludarabine (30 mg/m²/jour, intra-veineux (i.v.), 6 jours, dose totale : 180 mg/m²), du Busulfan (BU) (4mg/kg/jour, per os, 2 jours, dose totale : 8 mg/kg), et du sérum anti-lymphocytaire (SAL) (2.5 mg/kg, i.v., 1 jour, dose totale : 2.5 mg/kg). La prophylaxie de la GVHD était assurée par la CsA (3 mg/kg/jour i.v. à partir de J-2). Un relais par voie orale était effectué dès que possible.

Le conditionnement par FB1A2 comprenait des doses inférieures de fludarabine (30 mg/m²/jour, i.v., 4 jours, dose totale 120 mg/m²), des doses inférieures de BU (2 mg/kg/jour, p.o., 2 jours, dose totale 4 mg/kg) et des doses supérieures de SAL (2.5 mg/kg/jour, i.v., 2 jours, dose totale : 5 mg/kg). La prophylaxie de la GVHD comportait de la CsA (3 mg/kg/jour i.v. à partir de J-1 suivi d'une administration orale) et des corticostéroïdes (méthylprednisolone, 2 mg/kg/jour à partir de J- 5 avec une diminution progressive).

Dans FB2A1 et FB1A2, les patients recevaient du clonazepam (1 mg/jour) parallèlement au BU.

Soins de support de FB2A1

Une prophylaxie anti-bactérienne par vancomycine i.v était débutée à partir de J-2 et était interrompue dès que le taux de polynucléaires neutrophiles devenait supérieur à 0.5 10⁹/L. La prévention de *Pneumocystis jiroveci* était assurée par l'administration de triméthoprim/sulfaméthoxazole (10 mg/kg/jour de triméthoprim). La prophylaxie contre herpès simplex virus (HSV) comportait de l'aciclovir i.v. (dose totale 750 mg/jour) ou valaciclovir oral (dose totale 1000 mg/jour) et était interrompue à l'issue du premier mois suivant la greffe. Après la prise de greffe, les patients recevaient de la pénicilline orale (dose totale 2.10⁶ IU/jour) contre les bactéries encapsulées.

Une transfusion de culots globulaires phénotypés et irradiés était mise en œuvre en cas d'anémie inférieure à 70 g/L. Des concentrés plaquettaires étaient transfusés en cas de thrombopénie inférieur à 1.10¹⁰/L ou en cas de syndrome hémorragique.

De l'héparine i.v. 100 UI/kg/jour était administrée jusqu'à la prise de greffe afin de prévenir la maladie veino-occlusive. Aucune décontamination digestive ni prophylaxie anti-fongique systémique n'était administrée.

Soins de support de FB1A2

Aucune prophylaxie anti-bactérienne systémique n'a été réalisée. Une décontamination digestive était administrée à partir de J0. Les patients recevaient du fluconazole et du valaciclovir oral. Une prophylaxie par cotrimoxazole et pénicilline orale était administrée après la prise de greffe.

En cas d'anémie inférieure à 80 g/L, les patients étaient transfusés en culots globulaires. En cas de thrombopénie inférieure à 2.10¹⁰/L ou en cas de syndrome hémorragique, les patients étaient transfusés en concentrés plaquettaires.

Injections de lymphocytes de donneur (DLI)

En cas de chimérisme mixte ou de rechute, les immunosuppresseurs étaient interrompus. En l'absence d'amélioration, des DLI étaient administrés.

Analyses statistiques

La survie globale et la LFS ont été calculées par les estimations de Kaplan-Meier, les durées étant calculées à partir du jour de la greffe. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log-rank. Les taux de rechute, de GVHD et la TRM ont été évaluées par les courbes d'incidence cumulée. Les sous-groupes ont été comparés par le test de Gray.

Les données statistiques ont été calculées grâce au logiciel R (R Development Core Team (2006). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>).

RESULTATS

Les résultats sont décrits dans l'article situé en annexe 2.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1 de l'annexe 2. On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes hormis l'âge (57 ans dans le groupe FB1A2 versus 51 ans dans le groupe FB2A1). 12/13 patients ont plus de 50 ans dans le groupe FB1A2 et 11/18 patients ont plus de 50 ans dans le groupe FB2A1.

Avec un suivi médian de 48 mois (21-65 mois), la LFS est significativement supérieure dans le groupe FB2A1 (72% versus 31% à 5 ans, $p = 0.03$). La survie globale tend également à être augmentée dans le groupe FB2A1 (72% versus 36% à 5 ans, $p = 0.07$). Cette différence est la conséquence d'un taux de rechute supérieur dans le groupe FB1A2 (6/12 patients soit une incidence de 46% versus 2/18 soit une incidence de 11%, $p = 0.02$), la TRM étant équivalente dans les deux populations (FB2A1 : 3/18 soit une incidence de 17% versus FB1A2 : 2/12 soit une incidence de 26%, $p = 0.85$). L'incidence cumulée de GVHD aiguë II-IV est similaire dans les deux groupes tandis que la GVHD chronique survient plus fréquemment parmi les patients recevant le conditionnement FB2A1 (70% versus 31%, $p = 0.03$).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'approche FB2A1 utilisé à l'Institut Paoli-Calmettes est plus cytotoxique que la stratégie FB1A2 utilisée au CHU de Nantes. Tout d'abord, 67% des patients de FB2A1 ont reçu une autogreffe tandis qu'aucun patient n'a bénéficié de ce traitement dans le groupe FB1A2. De plus, le conditionnement FB2A1 comporte deux fois plus de BU - molécule cytotoxique – et deux fois moins de SAL - molécule immunosuppresseur - que le conditionnement FB1A2. Au sein des RIC, FB2A1 est donc relativement myéloablatif tandis que FB1A2 est davantage immunosuppresseur.

Contrairement à nos attentes, la TRM est équivalente dans les deux groupes. Dans le groupe FB1A2, on dénombre un échec de prise de greffe et un rejet de greffe, ce qui laisse penser que la prise de greffe s'est faite plus difficilement dans le groupe FB1A2. La TRM reste néanmoins faible en particulier dans le groupe FB2A1, ce qui démontre la faisabilité de l'approche intensive chez des patients qui pour 11/18 d'entre eux ont plus de 50 ans.

La comparaison des LFS (72% versus 31%) et des OS (72% versus 36%) est nettement en faveur du groupe FB2A1. Les taux de TRM étant semblables, cette supériorité de FB2A1 s'explique clairement par un taux de rechute nettement augmenté dans FB1A2 (46% versus 11%). L'approche FB2A1 permet donc un meilleur contrôle de la maladie comparativement à l'approche FB1A2. Les raisons à l'origine de cette différence sont multiples. Tout d'abord, le traitement précédant la greffe est plus intensif dans le groupe FB2A1 avec en particulier la réalisation d'une autogreffe. De plus, FB2A1 comporte un conditionnement plus cytotoxique que FB1A2. Il est possible que la cytotoxicité du conditionnement permette un contrôle initial des cellules blastiques, le temps que l'effet GVL se mette en place face à cette pathologie dont le taux de renouvellement est rapide. Enfin, la prophylaxie anti-GVHD est renforcée dans le groupe FB1A2 (double dose de SAL, CsA et corticothérapie) par rapport à FB2A1 (SAL et CsA) et entraîne un taux de GVHD chronique nettement inférieur au sein de FB1A2 (31% versus 70%). La GVHD chronique est classiquement associée à l'effet GVL, qui protège les patients contre un éventuel risque de rechute.

La principale limite de notre étude concerne les effectifs relativement faibles des groupes FB2A1 et FB1A2. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective comparant des stratégies effectuées par deux équipes différentes, ce qui a nécessairement moins de valeur qu'une étude prospective randomisée. En particulier, on connaît en matière de greffe toute l'importance de la prise en charge des patients pendant les premiers mois suivant la greffe. Dans cette étude, la gestion des immunosuppresseurs ou encore de la GVHD a un impact indéniable mais malheureusement non quantifiable.

Pour autant, les LFS se révèlent statistiquement différentes malgré les faibles effectifs. Les résultats obtenus sont en accord avec les conclusions de l'étude du MD Anderson Cancer Center de Houston¹⁰⁵. Dans cette étude, 104 patients présentant une LAM ou une myélodysplasie ont reçu une greffe conditionnée soit par FAI (fludarabine 120 mg/m², AraC 4 g/m² et idarubicine 36 mg/m²) soit par FM (fludarabine 100 à 150 mg/m² et melphalan 140 à 180 mg/m²). Le conditionnement le plus myéloablatif (FM) permettait un meilleur contrôle de la maladie, les taux de rechute étant respectivement de 61% et 30% après FAI et FM. Cette diminution du taux de rechute se faisait néanmoins au prix d'une TRM augmentée si bien que la survie à 3 ans n'était pas significativement différente dans les deux groupes.

La RIC allo-SCT offre à certains patients âgés de plus de 50 ans une survie prolongée malgré une cytogénétique intermédiaire ou défavorable. En ce sens, elle atteint son objectif initial qui était de faire reculer l'âge limite de la transplantation. L'âge médian de survenue des LAM étant de 67 ans, cet âge limite doit encore être repoussé pour qu'un plus grand nombre de patients atteints de LAM puissent bénéficier de ce traitement. La RIC allo-SCT s'ouvre de plus en plus aux sujets de plus de 65 ans, laissant espérer que les sujets de plus de 70 ans atteints de LAM pourront un jour être greffés.¹⁰²

Cette thèse a montré par ailleurs toute l'importance du conditionnement dans la consolidation des LAM par allogreffe. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques n'est pas un traitement à conditionnement unique qui conviendrait à l'ensemble des pathologies hématologiques. Au contraire, le conditionnement doit s'adapter à la pathologie, une hémopathie d'évolution rapide nécessitant probablement un conditionnement plus agressif qu'une hémopathie lentement évolutive. A ce titre, le conditionnement adopté par l'Institut Paoli-Calmettes n'est peut-être pas optimal. Faut-il encore augmenter les doses de busulfan à 9 mg/kg voire 10 mg/kg ? De même, les LAM constituent un ensemble hétérogène de pathologies. Un seul et même conditionnement convient-il à l'ensemble des LAM qu'elles soient en RC1 ou RC2 ? A l'extrême, chaque classe moléculaire de LAM nécessite-t-elle un conditionnement bien spécifique ? Le champ à d'éventuelles améliorations reste ouvert.

Les RIC constituent certainement un progrès pour les sujets de plus de 50-55 ans et/ou avec comorbidités. Il faut néanmoins modérer cet enthousiasme, les patients de cette étude étant particulièrement sélectionnés. En effet, tous les patients de notre étude présentent une LAM en RC1 avec un donneur intra-familial. Les données sont nettement plus pessimistes lorsqu'on étudie le devenir des patients âgés de plus de 50 ans atteints de LAM. L'étude réalisée par Estey *et al.* à Houston est particulièrement démonstrative à cet égard.¹⁰⁹ Parmi 259 patients âgés de plus de 50 ans atteints de LAM avec cytogénétique défavorable, une RC1 n'a été obtenue que chez 99 patients. Parmi ces derniers, seuls 53 patients ont consulté un

médecin greffeur. Au final, seuls 14 patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'avènement des greffons de ficher ou issus de sang de cordon a permis aux patients ne disposant pas de donneur intra-familial de pouvoir bénéficier de la greffe allogénique, ce qui constitue un début de réponse. Cependant, la mortalité toxique reste non négligeable, y compris après un RIC. Cette thèse montre d'ailleurs que - au moins concernant les LAM - le conditionnement ne peut plus être allégé sous peine d'entraîner des rechutes fréquentes. Pour le moment, effets GVL et GVH restent malheureusement liés au moins dans la pratique clinique quotidienne. Comprendre, prévoir pour un jour peut-être dissocier ces deux caractéristiques constitue jusqu'à présent un Graal immunologique. Etre capable de ne conserver de la greffe que son effet GVL constituerait sans aucun doute un pas de géant pour les greffeurs hématologues. La recherche fondamentale aura certainement des réponses à apporter dans les prochaines années.

Reste également le problème des patients chez qui une rémission complète n'a pas été obtenue. La greffe de cellules souches hématopoïétiques et son action anti-tumorale ne constituent qu'un traitement de consolidation, le seul effet GVL ne pouvant être efficace sur une forte masse tumorale. C'est tout le problème de l'induction des sujets âgés qui reste posé et non résolu. Les statistiques du SEER sont édifiantes à ce sujet, la survie à 5 ans chez les plus de 65 ans restant désespérément basse aux alentours de 5% depuis les années 1970. De nouvelles molécules anti-leucémiques sont nécessaires pour amener un maximum de patients à la RC. Peut-être pourra-t-on alors incorporer ces nouvelles armes thérapeutiques au sein des conditionnements actuels.

CONCLUSION

Les LAM constituent un ensemble de pathologies hétérogènes dont l'âge médian de survenue est de 67 ans. Les traitements permettant d'envisager une guérison varient selon le pronostic de la LAM. Lorsque une rémission complète est obtenue à l'issue de l'induction, le traitement comprend soit une chimiothérapie intensive à base d'AraC haute dose, soit une greffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'un donneur intra-familial existe. Jusqu'à la fin des années 1990, la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'était réservée qu'aux patients de moins de 50 ans sans comorbidité. La mise au point des conditionnements à intensité réduite a permis de proposer la greffe à des patients de plus de 50 ans et/ou avec comorbidités, l'effet anti-leucémique reposant alors sur l'effet immunologique GVL.

Au cours de cette étude, nous avons étudié deux conditionnements à intensité réduite ayant une cytotoxicité différente. Leur comparaison a prouvé toute l'importance du choix du conditionnement dans l'efficacité de cette thérapie. En particulier, la stratégie la plus myéloablative s'est révélée la plus performante en termes de survie et de LFS, plaidant pour une certaine dose de myélotoxicité au sein des futurs conditionnements utilisés dans la prise en charge des LAM.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-2302.
2. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:149-157.
3. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105:2664-2670.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
5. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia*. 1994;8:823-826.
6. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res*. 2000;24:83-86.
7. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:1-18.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33:451-458.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103:460-462.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol*. 1991;78:325-329.
11. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111:3941-3967.
12. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92:2322-2333.
13. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98:1312-1320.
14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-3849.
15. de The H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature*. 1990;347:558-561.
16. Kakizuka A, Miller WH, Jr., Umesono K, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*. 1991;66:663-674.
17. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008;111:2505-2515.
18. Muller AM, Duque J, Shizuru JA, Lubbert M. Complementing mutations in core binding factor leukemias: from mouse models to clinical applications. *Oncogene*. 2008.

19. Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:137-142.
20. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10:1911-1918.
21. Thiede C, Studel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335.
22. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100:4372-4380.
23. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352:254-266.
24. Caligiuri MA, Schichman SA, Strout MP, et al. Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations. *Cancer Res*. 1994;54:370-373.
25. Rhoades KL, Hetherington CJ, Harakawa N, et al. Analysis of the role of AML1-ETO in leukemogenesis, using an inducible transgenic mouse model. *Blood*. 2000;96:2108-2115.
26. Kogan SC, Lagasse E, Atwater S, et al. The PEBP2betaMYH11 fusion created by *Inv(16)(p13;q22)* in myeloid leukemia impairs neutrophil maturation and contributes to granulocytic dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:11863-11868.
27. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2002;3:179-198.
28. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909-1918.
29. Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*. 2004;5:738-743.
30. Goymer P. Natural selection: The evolution of cancer. *Nature*. 2008;454:1046-1048.
31. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006;107:3463-3468.
32. Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood*. 2003;102:1613-1618.
33. Ichikawa H, Shimizu K, Hayashi Y, Ohki M. An RNA-binding protein gene, *TLS/FUS*, is fused to *ERG* in human myeloid leukemia with *t(16;21)* chromosomal translocation. *Cancer Res*. 1994;54:2865-2868.
34. Marcucci G, Baldus CD, Ruppert AS, et al. Overexpression of the ETS-related gene, *ERG*, predicts a worse outcome in acute myeloid leukemia with normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9234-9242.
35. Marcucci G, Maharry K, Whitman SP, et al. High expression levels of the ETS-related gene, *ERG*, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:3337-3343.
36. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1617-1628.
37. Bullinger L, Dohner K, Bair E, et al. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1605-1616.
38. Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2006;108:1677-1683.
39. Marcucci G, Radmacher MD, Maharry K, et al. MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1919-1928.
40. Bullinger L, Rucker FG, Kurz S, et al. Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110:1291-1300.

41. Cheson BD, Bennett JM, Kopeccky 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 Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21:4642-4649.
42. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1103-1111.
43. Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Jr., et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1992;79:313-319.
44. Mandelli F, Petti MC, Ardia A, et al. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Eur J Cancer.* 1991;27:750-755.
45. Berman E, Arlin ZA, Gaynor J, et al. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia.* 1989;3:115-121.
46. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1992;79:1924-1930.
47. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87:1710-1717.
48. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood.* 1990;75:27-32.
49. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol.* 2005;23:482-493.
50. Ravandi F. Role of cytokines in the treatment of acute leukemias: a review. *Leukemia.* 2006;20:563-571.
51. Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349:743-752.
52. Zittoun R, Suci S, Mandelli F, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2150-2159.
53. Rudnick SA, Cadman EC, Capizzi RL, Skeel RT, Bertino JR, McIntosh S. High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. *Cancer.* 1979;44:1189-1193.
54. Karanes C, Kopeccky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res.* 1999;23:787-794.
55. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1998;339:1649-1656.
56. 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.
57. Chevallier P, Roland V, Mahe B, et al. Administration of mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2005;29:1003-1007.
58. Mato AR, Morgans A, Luger SM. Novel strategies for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:108-114.

59. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108:1092-1099.
60. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
61. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood*. 2002;99:3517-3523.
62. Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood*. 2003;102:462-469.
63. Gorin NC, Labopin M, Frassoni F, et al. Identical outcome after autologous or allogeneic genoidentical hematopoietic stem-cell transplantation in first remission of acute myelocytic leukemia carrying inversion 16 or t(8;21): a retrospective study from the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26:3183-3188.
64. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:137-180.
65. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005;103:1652-1658.
66. Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Shpilberg O. Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Leuk Res*. 2004;28:605-612.
67. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-572.
68. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162:1597-1603.
69. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12:197-201.
70. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257:491-496.
71. Mathe G, Jammet H, Pendic B, et al. [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation.]. *Rev Fr Etud Clin Biol*. 1959;4:226-238.
72. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2:1366-1369.
73. Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:832-843.
74. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1979;301:597-599.
75. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 1956;2:626-627.
76. Barnes DW, Loutit JF. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. II. *Br J Haematol*. 1957;3:241-252.
77. 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.
78. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:555-562.
79. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990;76:2462-2465.

80. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343:702-709.
81. Little AM, Jindra P, Raffoux C. Strategies for new donor typing based on donor HLA type or donor characteristics. *Tissue Antigens.* 2007;69 Suppl 1:8-9.
82. Oudshoorn M, Horn PA, Tilanus M, Yu N. Typing of potential and selected donors for transplant: methodology and resolution. *Tissue Antigens.* 2007;69 Suppl 1:10-12.
83. Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2003;17:187-194.
84. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol.* 2000;18:537-546.
85. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy.* 2001;3:41-54.
86. Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:229-237.
87. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1990;76:1867-1871.
88. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood.* 1997;89:4531-4536.
89. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91:756-763.
90. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, et al. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005;106:3314-3321.
91. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br J Haematol.* 2001;115:653-659.
92. Corradini P, Tarella C, Olivieri A, et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood.* 2002;99:75-82.
93. Mohty M, Jacot W, Faucher C, et al. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia.* 2003;17:2168-2177.
94. Flowers ME, Traina F, Storer B, et al. Serious graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:277-282.
95. Mohty M, Avinens O, Faucher C, Viens P, Blaise D, Eliaou JF. Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2007;92:1004-1006.
96. Mohty M, de Lavallade H, Ladaique P, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia.* 2005;19:916-920.
97. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. *Leukemia.* 2008.
98. Sayer HG, Kroger M, Beyer J, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease

- status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:1089-1095.
99. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia.* 2006;20:322-328.
100. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:577-584.
101. 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.
102. Lodewyck T, Cornelissen JJ. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: a risk-adapted approach. *Blood Rev.* 2008.
103. 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.
104. Blaise DP, Michel Boiron J, 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.
105. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2004;104:865-872.
106. 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.
107. van Besien K, Artz A, Smith S, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2005;23:5728-5738.
108. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2005;23:5675-5687.
109. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood.* 2007;109:1395-1400.

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION OMS DES LAM

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- LAM avec t(8;21) (q22;q22)
- LAM avec t(15;17) (q22;q12) (et ses variants)
- LAM avec éosinophiles médullaires anormaux et anomalies sur le chromosome 16 : inv(16) (p13;q22) ou t(16;16) (p13;q22)
- LAM avec anomalie chromosomique 11q23

LAM avec dysplasie multilignée

- Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique
- Sans antécédent de myélodysplasie

LAM secondaires à un traitement

- LAM liées aux agents alkylants
- LAM liées aux inhibiteurs de la topoisomérase II
- Autres

LAM non classables

- LAM avec différenciation minimale
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- Leucémie aiguë myélomonocytaire
- Leucémie aiguë monoblastique ou monocyttaire
- Leucémie aiguë érythroïde
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique
- LAM à composante basophile
- LAM avec myélofibrose
- Sarcome granulocytaire

ANNEXE2

Bone Marrow Transplantation (2008) 1-3

Outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic SCT for AML in first complete remission : comparison of two regimens

Voir thèse papier ou accès en ligne

NOM : CAHU

PRENOM : XAVIER

Titre de Thèse : Allogreffe avec conditionnement à intensité réduite dans les leucémies aiguës myéloïdes.

RESUME

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet un traitement de consolidation efficace dans un certain nombre de leucémies aiguës myéloïdes (LAM). L'apparition des conditionnements à intensité réduite a permis de repousser l'âge limite de la greffe en diminuant la morbidité et la mortalité des conditionnements myéloablatifs. Les conditionnements à intensité réduite sont nombreux et leur myélotoxicité variable. Au cours de cette étude, nous avons étudié deux conditionnements à intensité réduite utilisés respectivement au CHU de Nantes et à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille). La stratégie la plus myéloablative a permis d'obtenir les meilleurs taux de survie, notamment en diminuant le taux de récurrence. Les résultats de cette étude plaident en faveur d'une certaine myélotoxicité au sein des futurs conditionnements utilisés dans la prise en charge des LAM.

MOTS-CLES

Leucémie aiguë myéloïde, allogreffe, conditionnement à intensité réduite