COLLECTION
COMPRENDRE ET AGIR

Les leucémies **aigües de l'adulte**

Fondation pour la **recherche** sur le **cancer**

Information pour les lecteurs

Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur les leucémies aigües sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus/ aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.

Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique.
Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.

***La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer** édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection «Comprendre et agir» s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.*

PEFC 10-31-1543

Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.

ÉDITION : MAI 2023 - IMPRESSION : MAI 2023 - CENTR'IMPRIM

Les leucémies aigües de l'adulte

REMERCIEMENTS

La présente édition, augmentée et actualisée, a bénéficié du concours du Professeur Bruno Quesnel, du Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, CHU Lille et directeur d'équipe INSERM/CNRS à l'Institut pour la recherche sur le cancer de Lille..

Afin de ne pas alourdir le texte de ce guide, nous avons employé le masculin comme genre neutre, pour désigner aussi bien les femmes que les hommes.

Les mots soulignés de pointillés sont définis dans le lexique.

Qu'est-ce qu'un cancer ?
2

Que sont les leucémies aigües ?
7

Les facteurs de risque
12

Les symptômes et le diagnostic
15

Les traitements
18

La greffe de cellules souches hématopoïétiques
26

Vivre avec et après la maladie
30

Les espoirs de la recherche
33

Les contacts
39

Qu'est-ce qu'un cancer ?

Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissu conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux…) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau…).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux…). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations…), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5% des cas.

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement

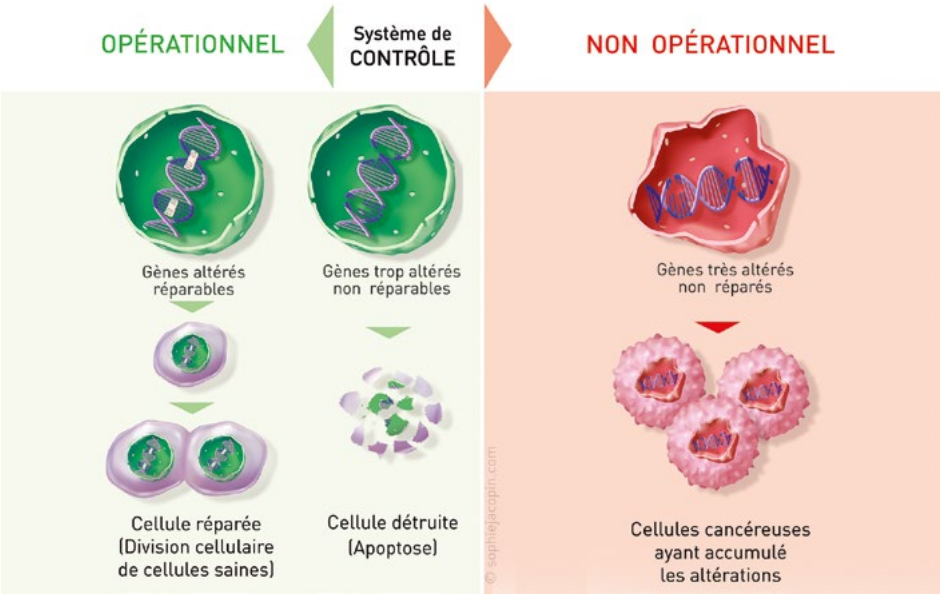
QU'EST CE QU'UN **CANCER ?**

devenir incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle n'a acquis qu'une ou deux anomalies génétiques. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui lui confère les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée ou l'intensité d'exposition à des agents mutagènes.

Quelle est la différence entre une tumeur bégnine et une tumeur maligne ?

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases.
Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin…
Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.



Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

•

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles se multiplient activement,** sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **elles n'assurent pas les fonctions** des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles s'accumulent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales :** les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

QU'EST CE QU'UN **CANCER ?**

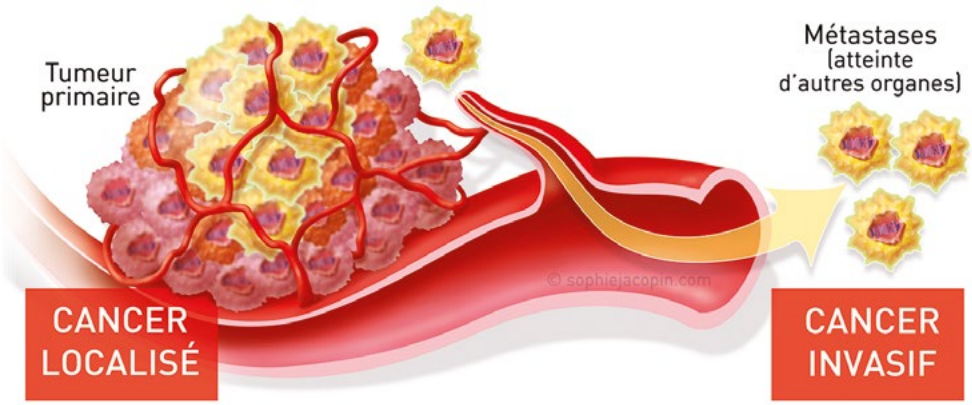
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment à travers les systèmes sanguin ou lymphatique, pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



Que sont les **leucémies aigües ?**

Les leucémies aigües de l'adulte sont considérées comme des cancers rares. Ces maladies, qui affectent le système sanguin, sont liées à la présence en surnombre de globules blancs anormaux, qui envahissent la moelle osseuse et/ou le sang.

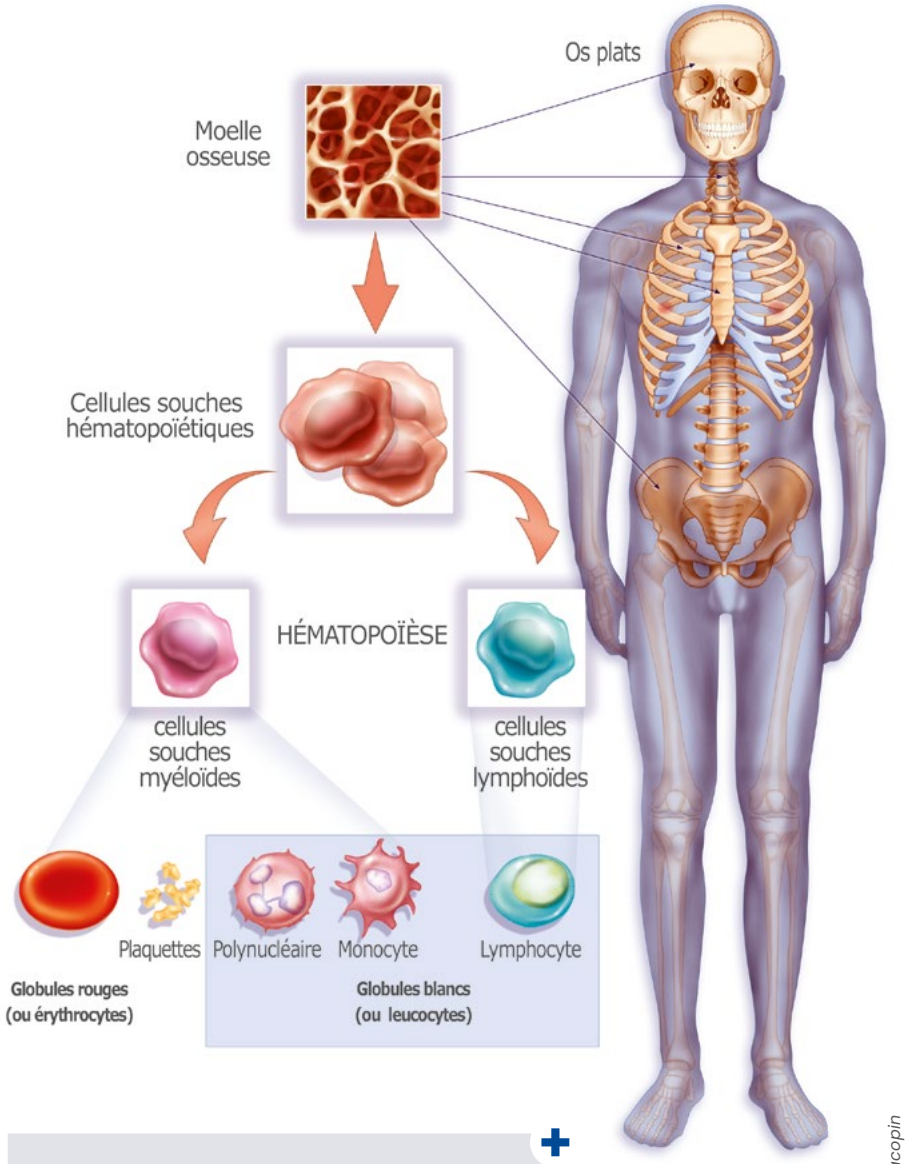
La fabrique des cellules sanguines : le système hématopoïétique

L'hématopoïèse est le processus naturel de production des cellules sanguines. Il s'agit d'un renouvellement cellulaire permanent et régulé, qui permet de maintenir constant le nombre et la variété des cellules sanguines. Ces dernières sont toutes issues d'un type cellulaire unique : les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse (à ne pas confondre avec la moelle épinière) qui se trouve à l'intérieur des os plats (crâne, bassin, côtes, sternum et colonne vertébrale).

Sous l'influence de plusieurs facteurs de croissance, les cellules souches hématopoïétiques se multiplient et se différencient, aboutissant à la formation des trois types de cellules sanguines :

- les **globules rouges** (ou érythrocytes) qui assurent le transport de l'oxygène dans l'organisme ;
- les **globules blancs** (ou leucocytes) qui luttent contre les infections ;

QUE SONT LES **LEUCÉMIES AIGÜES ?**



Processus de différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules sanguines

@sophiejacopin

- et les **plaquettes** qui interviennent en cas de saignements : elles s'agrègent les unes avec les autres au niveau de la lésion du vaisseau sanguin et libèrent des substances chimiques pour bloquer l'hémorragie.

Plusieurs étapes sont nécessaires pour ces transformations. Dans un premier temps, les cellules souches hématopoïétiques évoluent en cellules souches myéloïdes ou en cellules souches lymphoïdes. Les cellules souches myéloïdes se différencient ensuite en suivant plusieurs étapes pour donner, *in fine*, des globules rouges, des plaquettes ou certains types de leucocytes (monocytes, polynucléaires). Les cellules souches lymphoïdes évoluent, quant à elles, pour donner d'autres types de leucocytes, notamment les lymphocytes.

Les leucémies aigües de l'adulte en chiffres

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est principalement une maladie du sujet âgé : rare avant 40 ans, sa survenue augmente plus rapidement avec l'âge à partir de 60 ans. D'après les données de Santé publique France, 3 428 cas de leucémies aigües myéloïdes ont été diagnostiqués en 2018, touchant aussi bien les hommes que les femmes. L'âge médian (50 % des personnes diagnostiquées avant et 50 % après) au diagnostic était de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme.

Les leucémies aigües lymphoïdes sont moins fréquentes : Santé publique France évalue à 900 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 dont 45 % chez des enfants de moins de 15 ans. L'âge médian au diagnostic pour ce cancer est de 17-18 ans. L'incidence de ce type de leucémie aigüe a peu évolué depuis 1980. Par ailleurs, ces leucémies aigües touchent davantage les hommes que les femmes (57 % contre 43 %).

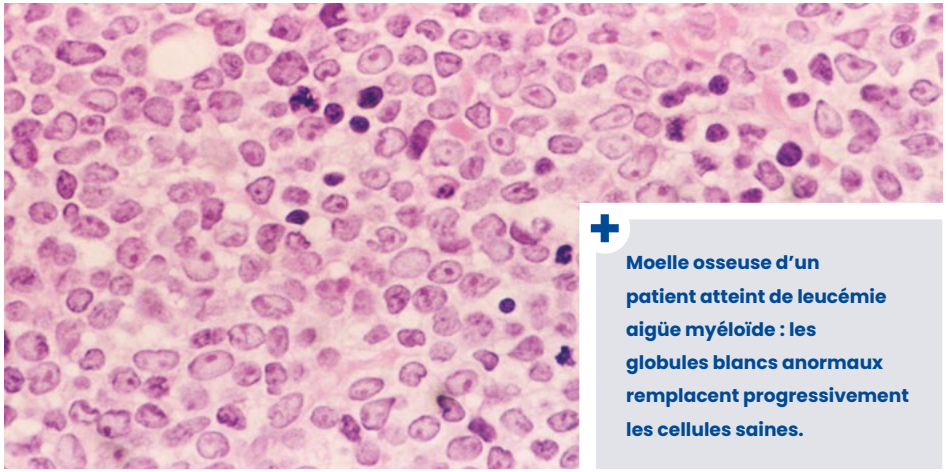
QUE SONT LES **LEUCÉMIES AIGÜES ?**

Les différents types de leucémies aigües

Les leucémies aigües sont des maladies d'évolution rapide qui se déclarent plus ou moins brutalement et qui, en l'absence de traitement, mettent en jeu la vie des patients à court terme.

La maladie est caractérisée par un surnombre de globules blancs anormaux. Les cellules cancéreuses qui prolifèrent sont des cellules dites « blastiques » car issues de précurseurs immatures appelés blastes. Ces précurseurs anormaux de globules blancs se multiplient sans finir leur maturation. Ils ne remplissent pas les fonctions habituellement attendues de cette lignée de cellules. De plus, ils envahissent la moelle osseuse et empêchent la croissance et la différenciation des autres cellules (globules rouges, plaquettes).

On distingue deux types de leucémies aigües selon la nature des globules blancs anormaux. On parle de **leucémies aigües myéloïdes** (ou myéloblastiques), LAM, lorsque les cellules cancéreuses sont issues des cellules souches myéloïdes (cellules polynucléaires ou monocytes) et de **leucémies aigües lymphoïdes** (ou lymphoblastiques), LAL, lorsqu'elles se sont formées à partir des cellules souches lymphoïdes (lignée des lymphocytes).



Moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie aigüe myéloïde : les globules blancs anormaux remplacent progressivement les cellules saines.

© BIOPHOTO ASSOCIATES / BSIP

1. JL Raoul et coll. Carcinome hépatocellulaire, Traité de Médecine Akos. 2011.
2. Les cancers en France, édition 2014. INCa, janvier 2015.

Les adolescents et jeunes adultes (AJA) : des patients spécifiques

Les adolescents et jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans ne sont pas encore tout à fait des adultes mais ne sont plus des enfants. Les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM) qui surviennent chez ces jeunes présentent des caractéristiques moléculaires intermédiaires entre les formes pédiatriques et adultes. C'est pourquoi il existe des Unités d'hématologie Adolescents et Jeunes Adultes afin de tenir compte de ces spécificités.

Concernant les LAL, leur fréquence diminue progressivement avec l'âge avec 3 cas pour 100 000 chez les AJA. Dans cette population, les LAL constituent 6 % des cancers. Chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans, des protocoles d'inspiration pédiatrique se sont développés avec succès, permettant une amélioration de la survie et un recours plus facile à l'allogreffe après une première rémission complète. Le taux de survie est d'environ 75% cinq ans après la survenue de la maladie chez les 15-19 ans.

Concernant les LAM, elles sont plus favorables chez les AJA que chez les sujets plus âgés avec un taux de survie à cinq ans d'environ 60 %. Au cours du traitement de chimiothérapie, une attention particulière porte sur le risque de problèmes de croissance, de réduction de la fertilité (hypofertilité) dû à la baisse du nombre de spermatozoïdes chez l'homme et la perturbation du cycle menstruel chez la femme ou encore le risque de déminéralisation osseuse et donc de fragilité et de risque de fracture, à surveiller. Par ailleurs, le développement cognitif n'est pas achevé et l'impact des chimiothérapies fait l'objet d'études afin de mieux prendre en charge cet effet potentiel sur le long terme.

Une prise en charge pluridisciplinaire spécifique « AJA », permet aussi de tenir compte des caractéristiques psychosociales individuelles, d'évaluer le risque de mauvaise observance du traitement, d'éviter le risque de rupture du jeune adulte avec son environnement et aussi, point très important, de lui permettre de poursuivre son cursus scolaire, universitaire ou professionnel et de proposer les meilleures approches globales de soin.

Les facteurs **de risque**

Il est difficile de corréler rigoureusement une maladie leucémique avec un facteur de risque spécifique. Cependant, certains facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés.

L'âge

Le principal facteur de risque de leucémie aigüe myéloïde est l'âge, son incidence augmentant avec les années. Cela s'explique par l'accumulation de mutations au cours de la vie dans les cellules souches de moelle osseuse, qui augmente le risque d'apparition d'une cellule tumorale. On parle d'hématopoïèse clonale, un terme complexe mais parfois évoqué lors des consultations.

L'âge est également un facteur de risque de leucémie aigüe lymphoïde. Bien que la plupart des cas surviennent chez le jeune, l'incidence diminue nettement par la suite puis remonte à des âges plus avancés.

Les anomalies chromosomiques constitutionnelles

Des anomalies chromosomiques sont retrouvées dans les cellules cancéreuses sans que l'on en connaisse la raison. Transferts ou échanges de morceaux de chromosomes, perte ou ajout d'ADN…

Ces anomalies sont constitutionnelles, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas héritées des parents mais qu'elles sont survenues dans certaines cellules, favorisant l'apparition d'un cancer.

Les facteurs génétiques héréditaires

Il existe également des leucémies aigües d'origine familiale. Ces formes héréditaires représentent environ 5 à 10 % des cas de leucémies aigües et le risque peut, par exemple, être augmenté jusqu'à 40 % par des mutations du gène *GATA2* pour les leucémies myéloblastiques.

Si une leucémie aigüe se déclare chez un membre au premier degré (parent, frère et sœur), il est recommandé de procéder à une étude génétique chez les autres membres. Cette évaluation passe par une consultation d'oncogénétique. Elle n'est pas systématique mais elle peut être proposée dans des hôpitaux équipés pour cette analyse. Une trentaine de gènes est analysée dont *ROX1*, *DDX41*, *GATA2*… L'objectif n'est pas préventif puisqu'on ne peut pas prévoir avec certitude la survenue d'un cancer ou l'empêcher d'arriver mais cela permettra, en cas de greffe, de prélever un proche non porteur de la mutation délétère.

En outre, certaines maladies rares d'origine génétique – le syndrome Li-Fraumeni et la maladie de Fanconi, caractérisées par des mutations dans des gènes de réparation de l'ADN – augmentent le risque de leucémie. La neurofibromatose peut augmenter aussi le risque de leucémies en dérégulant certaines voies de communication dans les cellules. Pour plus d'informations sur ces syndromes qui augmentent le risque de leucémie : www.orpha.net, site Internet qui recense les maladies rares.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA BROCHURE « CANCER ET HÉRÉDITÉ »

Les facteurs environnementaux

Certains traitements ou contaminants peuvent produire des altérations génétiques susceptibles d'augmenter le risque de leucémie aigüe.
Cela peut être le cas d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie d'un précédent cancer, ou parfois d'une maladie auto-immune. En éliminant

LES FACTEURS **DE RISQUE**

un grand nombre de cellules, ces traitements favorisent involontairement la sélection de cellules hématopoïétiques résistantes à la mort cellulaire et plus à même de devenir cancéreuses. Ce processus peut prendre plusieurs années et le risque de leucémie apparait généralement 3 à 10 ans après le premier cancer, pour redescendre ensuite mais ne redevient jamais nul. Ce risque de leucémie induite par les traitements augmente par ailleurs avec l'âge. Cela explique 10 à 15 % des leucémies myéloblastiques. L'augmentation de l'utilisation des thérapies ciblées devrait réduire ce risque dans les années à venir en raison de dommages réduits sur l'ADN. Toute autre maladie affaiblissant le système immunitaire en raison de la prise de médicaments immunosuppresseurs, d'une infection par le VIH ou encore de pathologies liées au système immunitaire (maladie auto immune, immunodéficience…) sont également susceptibles d'accroitre le risque de certaines leucémies ou lymphomes liées à des virus, comme le virus d'Epstein Barr.

L'exposition aux rayonnements ionisants, notamment dans un cadre professionnel sans protections adéquates (scanner, radiographie), peut accroitre le risque de leucémie et entraîner la requalification d'une leucémie aigüe en maladie professionnelle. Ces rayons abîment l'ADN et favorisent l'apparition de mutations ou des cassures chromosomiques susceptibles de modifier le comportement de la cellule et de la rendre cancéreuse. Il existe probablement un effet seuil : l'accumulation de doses serait associée à l'apparition d'une leucémie.

L'exposition aux benzènes (industrie pétrochimique, carburants, chimie) est un autre facteur de risque connu mais l'exposition en milieu professionnel est devenue rarissime.

L'infection au virus HTLV1 (virus lymphotrope à cellules T humain de type 1) entraine un risque de leucémies très particulières. Le virus est principalement présent en France dans des régions endémiques, dont la Guyane Française.

Il est difficile de corréler rigoureusement une maladie leucémique avec un facteur de risque spécifique.

Les symptômes **et le diagnostic**

Les leucémies aigües se manifestent généralement brutalement et sont rapidement diagnostiquées.

Les principaux symptômes

Le plus souvent, la leucémie aigüe s'installe en quelques jours sans signes avant-coureurs. Elle peut parfois rester silencieuse, mais elle entraîne le plus souvent une altération rapide de l'état général et une association de symptômes qui traduit l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer les cellules normales du sang, en raison de la prolifération des cellules leucémiques.

Ces symptômes sont :

- **la diminution du nombre de globules rouges dans le sang** (anémie), responsable d'une pâleur, d'un essoufflement, de fatigue, d'accélération du rythme cardiaque… ;
- **la diminution du taux de plaquettes** (thrombopénie), pouvant engendrer des saignements, notamment au niveau des gencives ou du nez. Ceux-ci peuvent parfois être plus graves lorsqu'ils surviennent au niveau du cerveau ou du système digestif. Souvent, le patient présente aussi des hématomes (bleus) de façon spontanée, ou à la suite de légers coups ;
- **la réduction du nombre de globules blancs matures** (leucopénie), qui augmente le risque d'infections.

D'autres signes, moins fréquents, peuvent aussi apparaître : augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, augmentation de la taille de la rate ou du foie (symptômes le plus souvent indolores), gencives enflées et douloureuses, petites lésions de la peau (leucémides). Rarement, la leucémie aigüe myéloïde peut se présenter sous forme d'un amas de cellules cancéreuses appelé sarcome granulocytaire et peut être confondue avec une tumeur solide. Ces amas peuvent se retrouver dans tous les organes : sein, cerveau, pancréas, conduit auditif, etc.

Le diagnostic

Une leucémie peut être suspectée à la suite d'une simple prise de sang, lorsque la numération de la formule sanguine (NFS) est anormale : l'analyse sanguine montre alors une baisse du nombre de globules rouges, de plaquettes et de polynucléaires. Elle peut aussi mettre en évidence la présence de cellules leucémiques au travers d'une quantité de globules blancs anormalement élevée.
Si les résultats de la NFS laissent suspecter une leucémie aigüe, le patient doit être adressé à un centre d'hématologie spécialisé pour confirmer le diagnostic grâce à un myélogramme.

Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic de leucémie aigüe. Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse au microscope. Le prélèvement de moelle osseuse est effectué par ponction dans le sternum ou dans l'os du bassin (épine iliaque) à l'aide d'une aiguille fine. Ce geste ne dure que quelques secondes mais peut être douloureux. Une anesthésie peut être nécessaire, notamment en cas de prélèvement au niveau du bassin. Le diagnostic est confirmé si l'analyse montre que la moelle contient plus de 20 % de cellules immatures appelées blastes.
L'analyse morphologique (la forme des cellules) et moléculaire (recherche de protéines à la surface des cellules, caractéristiques d'une leucémie) permet de définir la sous-catégorie de leucémie aigüe.

Une leucémie peut être suspectée à la suite d'une simple prise de sang, **lorsque la numération de la formule sanguine est anormale.**

D'autres examens biologiques permettent d'obtenir des données complémentaires afin de mieux caractériser la maladie. C'est le cas du caryotype médullaire qui consiste à observer les chromosomes des cellules cancéreuses. C'est également le cas de l'analyse génétique des cellules leucémiques.
Le séquençage d'ADN permet d'identifier des mutations rendant ou non le patient éligible à certains traitements ciblés pour adapter la stratégie thérapeutique. Ces analyses permettent de préciser le pronostic et d'améliorer la personnalisation du traitement.

Dans environ 30 % des cas, la leucémie aigüe lymphoïde est dite « à chromosome Philadelphie ». Elle est provoquée par une altération chromosomique (voir ci-dessous) qui la rend éligible à un traitement spécifique.

La leucémie promyélocytaire aigüe est un sous-type de leucémie myéloïde aigüe due à un échange de matériel génétique entre deux chromosomes 15 et 17. Elle représente 10 à 15 % des leucémies myéloïdes aigües, touchant des sujets souvent plus jeunes. Les patients présentent fréquemment un trouble de la coagulation.

Le chromosome Philadelphie

Il s'agit d'un chromosome hybride, résultant de la fusion de deux morceaux de chromosomes différents : 9 et 22. Cette anomalie dont la cause est inconnue, aboutit à la formation d'un gène de fusion *BCR-ABL* avec un morceau de gène *ABL* du chromosome 9 et un morceau du gène *BCR* du chromosome 22. L'expression de ce gène anormal entraine la synthèse d'une protéine tronquée BCR-ABL appelée oncoprotéine car elle stimule en permanence la division des cellules et s'oppose à la destruction des cellules malignes.

Les **traitements**

Les progrès de la recherche ont permis de mettre au point des molécules qui améliorent considérablement le traitement des leucémies et la qualité de vie des patients.

Le traitement dépend de l'état général et de l'âge du patient. S'il n'a pas d'autre maladie et a moins de 75 ans, un traitement intensif est proposé d'emblée. Les chances de guérison diminuent avec l'âge. Avant 60 ans, elles sont d'environ 50% à 5 ans.

Il repose le plus souvent sur **deux chimiothérapies successives** :

- une chimiothérapie dite **« d'induction »** dont le but est de faire disparaître les cellules anormales de la moelle osseuse et du sang du patient, ainsi que de faire disparaître les symptômes de la maladie ;
- une chimiothérapie de **« consolidation »** dont l'objectif est d'éviter la rechute. Elle est souvent suivie d'un traitement « d'intensification » associant une chimiothérapie puis une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement médicamenteux permet d'éliminer les dernières cellules blastiques et de favoriser le succès de la greffe.

+ POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR CHIMIOTHÉRAPIE »

Cette stratégie générale peut être différente dans certaines leucémies pour lesquelles il existe des traitements très spécifiques. Chez les sujets âgés de plus de 75 ans et/ou présentant des maladies pouvant toucher plusieurs organes (insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire, démence, ou autre), le traitement choisi sera moins intensif en raison de la plus grande fragilité du patient. L'objectif reste la guérison du cancer même si les chances de guérison sont malheureusement inférieures à celles obtenues avec à un traitement intensif.

Le traitement de la leucémie aigüe myéloïde

La **chimiothérapie** d'induction dure plusieurs jours et nécessite une hospitalisation. Il s'agit d'une polychimiothérapie, c'est-à-dire une association de plusieurs chimiothérapies. Ce traitement vise à détruire les cellules leucémiques mais il détruit également, de manière transitoire, les cellules normales de la moelle et du sang. Durant trois à quatre semaines, le patient n'a plus de globule blanc pour se défendre contre les agents infectieux ni de plaquettes pour empêcher les saignements. On parle d'un état d'aplasie médullaire. Le patient doit recevoir des transfusions plaquettaires et globulaires. Des mesures anti-infectieuses, notamment d'isolement, doivent être prises (voir « Les soins de support », page 24). Sa moelle osseuse va ensuite se régénérer et des quantités normales de globules blancs seront retrouvées.

Les médecins suivent l'efficacité du traitement d'induction en surveillant la disparition des cellules anormales dans le myélogramme. Lorsque cette disparition est complète, la chimiothérapie de consolidation débute. Les protocoles de traitement mis en œuvre sont choisis en fonction de l'âge et du risque de récidive du patient. Leur rythme d'administration est généralement mensuel. Le plus souvent, le patient peut rentrer à son domicile entre chaque cure. Certains de ces traitements peuvent même être administrés par une infirmière au domicile du patient.

Des **thérapies ciblées** peuvent également être proposées aux patients en fonction du profil génétique de leurs cellules cancéreuses. Environ 20 % des cas de leucémies aigües myéloïdes sont dus à une mutation sur le gène FLT3 : dans ce cas, des molécules comme la midostaurine ou le gilteritinib qui ciblent spécifiquement la protéine FLT3 peuvent contribuer à l'effet thérapeutique.

Le traitement dépend de l'état général et de l'âge du patient.
Il repose le plus souvent sur deux chimiothérapies successives.

LES **TRAITEMENTS**

Par ailleurs, en cas de leucémie aigüe promyélocytaire, l'utilisation d'acide rétinoïque et de dérivé d'arsenic (trioxyde d'arsenic) a montré de très bons résultats avec 90 % de guérison. Ce protocole permet de réduire la toxicité du traitement en se passant de chimiothérapie. Le trioxyde d'arsenic et l'acide rétinoïque sont très actifs contre les cellules de la leucémie aigüe promyélocytaire mais n'entrainent pas les effets indésirables lourds de la chimiothérapie sur le reste de l'organisme.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR THÉRAPIE CIBLÉE »

Par la suite, chez certains patients de moins de 60 ans en bonne condition générale et dont la leucémie est à haut risque de récidive, on peut procéder à une **greffe de cellules souches hématopoïétiques** (voir page 26). La greffe est un traitement complexe nécessitant un donneur et de longues hospitalisations. Grâce aux nombreux progrès réalisés dans ce domaine, ce traitement peut être envisagé chez des parents jusqu'à 70 ans.

© AMELIE-BENOIST / IMAGE POINT FR / BSIP

Certains traitements de chimiothérapie peuvent être administrés au domicile du patient.

Le traitement de la leucémie aigüe lymphoïde

Une chimiothérapie d'induction est conduite pour obtenir une disparition complète des cellules malades. Plusieurs cures de consolidation lui succèdent. Ensuite, selon les facteurs pronostiques, la qualité de réponse au traitement d'induction et le profil du patient, le médecin propose une chimiothérapie d'entretien au long cours, ou bien une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La chimiothérapie « d'induction » vise à supprimer les cellules malades, la chimiothérapie de « consolidation » à éviter la rechute.

En cas de présence du chromosome Philadelphie (voir page 17) dans les cellules cancéreuses (environ 30 % des cas), une **thérapie ciblée** est proposée d'emblée. Elle inhibe la protéine de fusion produite à partir de ce chromosome. Il existe plusieurs molécules ciblant cette anomalie appelées inhibiteurs de tyrosine kinase qui peuvent être prescrites en relais en cas d'effets indésirables ou de réponse thérapeutique insuffisante.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR THÉRAPIE CIBLÉE »

En cas de rechute de leucémie aigüe lymphoïde (environ la moitié des cas), d'autres traitements peuvent être proposés selon les caractéristiques du cancer :

- une immunothérapie avec des anticorps bispécifiques anti-CD3/anti-CD19 (blinatumomab) visant à activer les lymphocytes T et les rapprocher des cellules cancéreuses ;
- une thérapie cellulaire avec cellules CAR-T en cas de leucémie aigüe lymphoïde à cellules B (voir page 22). Ces cellules CAR-T sont utilisées en dernière ligne, après échec de tous les autres traitements et permettent, chez certains patients, d'atteindre la guérison.

Il y a un risque de rechute dans environ la moitié des cas de leucémie aigüe lymphoïde.

Il existe un risque important de passage de cellules leucémiques, en particulier lymphoïdes, dans le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière, qui s'explique par l'acquisition de nouvelles propriétés de migration et de dissémination de ces cellules. Ce phénomène peut survenir rapidement au début de la maladie entrainant l'apparition de signes neurologiques, des paralysies faciales, des problèmes ophtalmologiques. Un **traitement préventif** est donc administré à tous les patients pour limiter ce risque avec une chimiothérapie injectée avec une aiguille directement dans le système nerveux central au niveau lombaire. Parallèlement, une radiothérapie préventive de la base du crâne est parfois prescrite en cas de forme sévère mais un risque d'apparition de troubles cognitifs n'est pas exclu de sorte qu'elle n'est pas recommandée chez le jeune adulte. Elle se déroule en plusieurs séances. Des ponctions lombaires destinées à prélever du liquide céphalo-rachidien permettent de vérifier régulièrement l'absence de cellules leucémiques au niveau du système nerveux central.

Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, et surtout chez ceux présentant un état de santé dégradé, le traitement préventif n'est pas toujours proposé en raison des effets secondaires qui fragiliseraient encore ces personnes.

Les cellules CAR- T

Il s'agit d'un traitement d'immunothérapie, destiné à dresser le système immunitaire du patient contre la tumeur. Des lymphocytes T sont prélevés chez le patient par prise de sang et sont envoyés en laboratoire. Un gène y est inséré afin que les lymphocytes T expriment à leur surface une protéine leur permettant de reconnaître les cellules cancéreuses et de s'activer pour les détruire. Une fois modifiés, les lymphocytes T sont multipliés *in vitro* puis réinjectés au patient par perfusion. Selon le type de tumeur, le gène introduit est différent pour reconnaitre un marqueur spécifique des cellules cancéreuses.

Avant de recevoir ses lymphocytes T modifiés, le patient reçoit une chimiothérapie pendant trois jours afin d'affaiblir le système immunitaire et limiter le risque de rejet de ces lymphocytes modifiés. En éliminant une partie des lymphocytes naturels de l'organisme, cette chimiothérapie vise également à favoriser la multiplication des lymphocytes modifiés.

L'ensemble de la procédure suivie d'une surveillance étroite nécessite une hospitalisation d'une dizaine de jours.

+ POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LA FICHE « SOIGNER UN CANCER PAR IMMUNOTHÉRAPIE »

Les critères de rémission

Il existe plusieurs critères de rémission indiquant la profondeur de la réponse. Une rémission **hématologique** complète est une normalisation de la formule sanguine et du myélogramme. Après traitement, le myélogramme indique moins de 5 % de blastes (cellules de la moelle osseuse immatures) par rapport aux autres cellules sanguines (contre au moins plus de 20 % avant traitement). Une rémission hématologique atteste de l'efficacité du traitement mais un grand nombre de patients rechutent toutefois par la suite.

Une rémission **moléculaire** correspond à la chute du nombre de cellules leucémiques (quantifiées à l'aide de marqueurs ADN ou ARN présents dans le clone leucémique) par rapport à leur quantité initiale dans un échantillon sanguin ou médullaire. Le reliquat de cellules cancéreuses est appelé maladie résiduelle. L'obtention d'une maladie résiduelle minime après traitement, voire sa disparition, est un facteur de bon pronostic pour la suite mais n'exclut pas une rechute. On dit que la maladie est indétectable quand la quantité de cellules leucémiques résiduelles est en dessous du seuil de détection. C'est signe de bon pronostic mais n'est toutefois pas une garantie d'éradication.

Une **rémission cytogénétique** correspond à la disparition des cellules porteuses des anomalies chromosomiques à l'origine du cancer, en particulier le chromosome Philadelphie responsable de certaines leucémies aigües myéloïdes.

LES **TRAITEMENTS**

Les soins de support

Les traitements agressifs de la leucémie aigüe entrainent une aplasie, c'est-à-dire une forte diminution de la quantité de globules blancs, accompagnée d'une baisse des autres composants sanguins (globules rouges et plaquettes). Le risque d'infection est majeur pendant cette période. Ainsi, l'hospitalisation qui a lieu pendant la phase intensive de traitement se fait en secteur stérile jusqu'à la sortie de l'aplasie, soit en général un mois ou plus. La phase de consolidation du traitement nécessite de nouveau des hospitalisations d'un mois dans ce même secteur pour chacune des deux à trois cures de chimiothérapie. Pendant ces périodes d'hospitalisation, des **transfusions** de plaquettes sont effectuées toutes les 48 à 72 heures ainsi qu'une à deux transfusions de globules rouges.

Des traitements sont également souvent prescrits pour traiter tout risque d'infection compte tenu de l'immunodépression : **antibiotiques mais aussi antiviraux et antifongiques**. Chez ces patients, les infections peuvent évoluer rapidement avec peu de manifestations cliniques. Des chocs septiques concomitant à des infections peuvent nécessiter un transfert en réanimation. Ces risques sont plus limités en cas de traitement peu agressif.

Des antalgiques sont prescrits en cas de douleur et en particulier de la morphine contre les mucites sévères permettant le plus souvent un soulagement important.

Les essais cliniques

Les médecins peuvent proposer à leurs patients de participer à des essais cliniques. Le but de ces protocoles est d'évaluer le bénéfice d'un traitement innovant, qu'il s'agisse d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle combinaison de traitements. L'efficacité du protocole mis en place est au minimum équivalente à celle des traitements habituellement utilisés.

© AMELIE-BENOIST / IMAGE POINT FR / BSIP

L'activité physique adaptée aux patients atteints de cancer, permet de lutter contre la fatigue et de diminuer le risque de récidive.

Une nutrition entérale est parfois nécessaire en cas de mucite sévère rendant la consommation d'aliments très difficile. Elle permet de prévenir une perte de poids importante pendant le traitement, qui fragiliserait davantage le patient en période d'aplasie. La nutrition entérale consiste à administrer un mélange nutritif, glucides, lipides, vitamines, sels minéraux directement dans l'estomac par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique introduite par le nez et poussée dans l'œsophage jusqu'à l'estomac.

Une activité physique est par ailleurs recommandée pendant et après les traitements pour améliorer le bien-être et la force physique mais la fatigue et la faiblesse des patients ne le permettent pas toujours. Du matériel de type vélo d'appartement est parfois mis à disposition des patients à l'hôpital.

Enfin, un **soutien psychologique** est souvent utile au patient et à sa famille pour surmonter le choc de l'annonce d'une affection mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

La greffe de **cellules souches hématopoïétiques**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est souvent nécessaire en cours de traitement.

La greffe allogénique ou allogreffe

On parle d'allogreffe ou de greffe allogénique lorsque le patient (ou receveur) est greffé avec les cellules provenant d'un sujet sain (appelé donneur). Elle permet de remplacer la moelle osseuse du patient par une moelle ne présentant pas de cellule anormale et de le doter d'un nouveau système immunitaire dans l'espoir que celui-ci élimine les cellules malignes. En effet, le principe de ce traitement est de permettre le contrôle de la maladie par un système immunitaire qui n'a jamais été en contact avec la maladie (et donc qui n'a pas développé de « tolérance » à l'égard de cette maladie) et qui n'a pas été affaibli par la chimiothérapie (traitement standard des leucémies aigües qui affaiblit également les populations de cellules saines du patient). Les cellules hématopoïétiques sont prélevées chez un donneur pour être réinjectées à un receveur. Le donneur et le receveur doivent être compatibles pour la transplantation, c'est-à-dire qu'ils doivent présenter une compatibilité dans le cadre du système HLA (un ensemble de protéines présentes à la surface des cellules de l'organisme et qui sont reconnues et tolérées, ou non, par le système immunitaire d'un autre). Elles permettent aux cellules de notre système immunitaire de distinguer le soi (à préserver) du non-soi (à éliminer). Plus les groupages HLA du donneur et du receveur sont similaires, moins l'immunité du receveur risque de réagir contre le greffon, et plus le risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte diminue. Une simple prise de sang permet de déterminer le groupage HLA.

Les seuls cas de totale identité sont les vrais jumeaux, mais une compatibilité suffisante peut être obtenue en recherchant les donneurs parmi les membres de la famille et en particulier les frères et sœurs. En effet, du fait des lois de transmission des chromosomes, chacun des frères et des sœurs a une chance sur quatre d'être compatible avec le patient. Un autre donneur dans la famille présentant une compatibilité partielle peut être envisagé, c'est souvent le cas d'un parent ou d'un enfant du malade ; on parle de greffe haplo-identique. S'il n'existe pas de donneur compatible intrafamilial, une compatibilité partielle peut être trouvée en dehors de la famille, en faisant appel au fichier de donneurs volontaires. Enfin, très rarement, le prélèvement peut être fait à partir de sang de cordon.

Le déroulé

POUR LE DONNEUR

Lorsqu'il s'agit d'un don de moelle osseuse, le donneur doit être hospitalisé. Si la moelle est prélevée par aspiration dans les os du bassin, la procédure est réalisée sous anesthésie générale.

La greffe de cellules souches prélevées dans le sang circulant suit un autre protocole. Le donneur reçoit plusieurs injections sous-cutanées de facteurs de croissance dits « hématopoïétiques ». Ces facteurs stimulent intensément mais de façon transitoire la multiplication des cellules souches au sein de la moelle. La stimulation est telle qu'une fraction des cellules souches passe dans le sang. Quatre ou cinq jours après le début du traitement par facteurs de croissance, les cellules souches sont prélevées directement dans le sang lors d'une ou deux séances dites de « cytaphérèse » : le sang du donneur est prélevé et passé dans une machine qui permet d'isoler les cellules souches. Le donneur peut avoir un peu de fièvre et ressentir quelques douleurs osseuses.

Comment sont obtenues les cellules greffées ?

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être obtenues par plusieurs moyens.

Historiquement, le prélèvement était fait directement au niveau de la moelle osseuse, généralement au niveau de l'os du bassin du donneur. Aujourd'hui, le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques se fait souvent au niveau du sang circulant du donneur. Un traitement spécifique (le G-CSF, un facteur de croissance des cellules du sang) administré en amont du prélèvement permet de les faire passer de la moelle osseuse à la circulation sanguine. Les cellules souches hématopoïétiques sont ensuite recueillies par cytaphérèse (méthode de tri des cellules sanguines).

Ces cellules peuvent aussi être prélevées sur le cordon d'un nouveau-né. Elles sont alors congelées dans une banque autorisée de sang de cordons, et utilisées ultérieurement.

POUR LE RECEVEUR

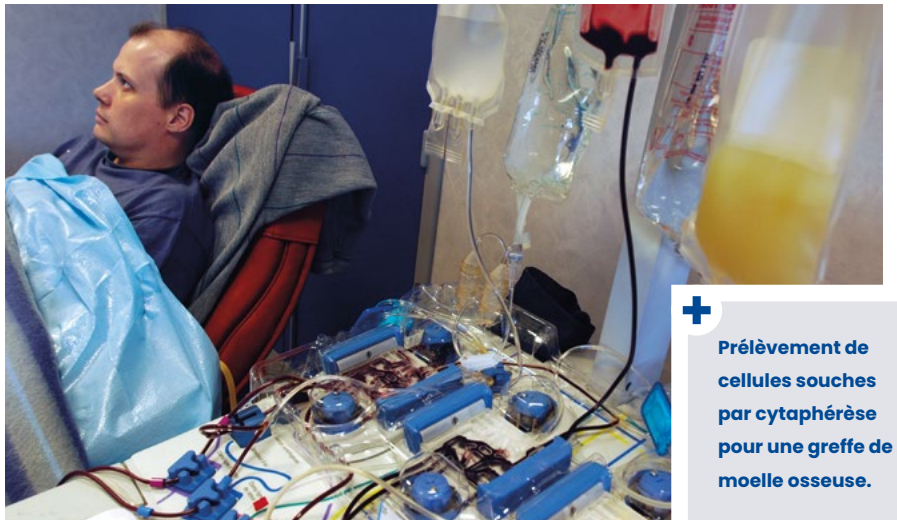
L'objectif est de permettre la « prise » du greffon de façon définitive chez le patient, c'est-à-dire obtenir le maintien et la tolérance des cellules souches hématopoïétiques greffées chez le receveur. Pour remplir cet objectif, le patient doit être en situation d'immunosuppression importante pour éviter le rejet par son propre système immunitaire. Des médicaments ciblant spécifiquement le système immunitaire (traitements immunosuppresseurs) sont employés pour protéger le greffon mais le patient est exposé à un risque important d'infection.

Après les séances de cytaphérèse, la fraction sanguine contenant les cellules souches du donneur est réinjectée au receveur par voie intraveineuse. Les cellules souches regagnent la moelle osseuse en quelques jours, mais le patient reste en aplasie médullaire durant les trois à quatre semaines suivantes, le temps que les nouvelles cellules souches greffées aient produit suffisamment de cellules sanguines. Durant ce délai, le patient est placé dans une chambre stérile dans laquelle l'atmosphère est aseptisée, afin de réduire le risque d'infection.

Après la greffe

Les complications sont principalement de deux ordres et spécifiques de l'allogreffe :

- les **risques infectieux**. Ils sont liés à l'aplasie médullaire transitoire et au traitement immunosuppresseur qui doit être pris à vie après la greffe. Le risque d'infection fait l'objet d'une surveillance au long cours après la greffe. Si nécessaire, un traitement antibiotique approprié est mis en place ;
- le **risque de maladie du greffon contre l'hôte**. Les cellules greffées peuvent réagir contre le receveur et entraîner des complications parfois graves. Si elle survient, un traitement immunosuppresseur spécifique et complémentaire sera mis en place pour tenter de la contrôler.



© JOSE OTO / BSIP

Prélèvement de cellules souches par cytaphérèse pour une greffe de moelle osseuse.

Vivre avec
et après la maladie

La maladie peut entraîner un certain nombre de symptômes altérant la qualité de vie du patient. Si la greffe est envisagée, elle impose un traitement particulier puis une surveillance spécifique.

Après le diagnostic

Le moment du diagnostic est toujours difficile et déstabilisant. Pour être le plus possible acteur de sa prise en charge, il peut être utile de compiler les questions à poser à son médecin ou à l'équipe médicale : de quel type de leucémie suis-je atteint ? Quel est mon schéma de traitement et mon planning de soins ? Quelles sont les modifications éventuelles qui pourraient y être apportées, les complications possibles ? Si le traitement peut comporter une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il peut être pertinent de commencer à en parler avec sa famille (frère, sœur, père, mère,).

Il peut être rassurant d'organiser à l'avance son séjour à l'hôpital, en questionnant les infirmières sur son déroulement, les visites possibles, les objets qu'il est possible d'apporter…

Le diagnostic de leucémie aigüe est souvent extrêmement rapide. Le patient se trouve brutalement confronté à une maladie grave : diagnostic, isolement dans une chambre stérile et rupture du contact physique avec la famille, examens contraignants (myélogramme, pose du cathéter, ponctions lombaires…). Le parcours de soins peut créer une angoisse qui peut être particulièrement difficile à vivre. Le soutien de son entourage est

donc primordial. Parallèlement, un psycho-oncologue (psychiatre ou psychologue spécialisé en cancérologie) peut être sollicité pour écouter, voire suivre le patient.

Pendant la maladie

La leucémie est liée à la multiplication de cellules anormales. Cette prolifération se fait au détriment des cellules sanguines normales et entraîne de ce fait divers symptômes : fatigue en cas d'anémie, risques de saignements en cas de thrombopénie et d'infections en cas de leucopénie.

Parallèlement, le traitement, notamment la chimiothérapie, peut engendrer des effets indésirables : chute des cheveux, nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, mucite (inflammation de la muqueuse buccale)… Ces troubles ne sont pas systématiques et peuvent être pris en charge par des approches adaptées (casque réfrigérant contre la chute de cheveux, anti-nauséeux, antalgiques…).

Si le patient se trouve en aplasie médullaire, il est placé pendant quelques semaines dans une chambre isolée, avec des précautions anti-infectieuses : des antibiotiques permettent de lutter contre les infections bactériennes et de nouveaux médicaments sont utilisés pour prévenir les infections par des champignons (infections fongiques), en particulier au niveau des poumons. Des transfusions de globules rouges et de plaquettes sont parfois réalisées.

Enfin, les leucémies peuvent entraîner des douleurs au niveau de la rate, du foie ou des os. Les traitements de la maladie peuvent réduire ces manifestations. Mais si des douleurs persistent, il est parfois possible de les soulager par des traitements médicaux ou, dans certains cas, par une radiothérapie.

POUR EN SAVOIR PLUS, VOIR LE LIVRET « APAISER LES DOULEURS DU CANCER »

Pour être le plus possible acteur de sa prise en charge, il peut être utile de noter à l'avance les questions à poser à son médecin ou à l'équipe médicale.

VIVRE AVEC ET APRÈS **LA MALADIE**

Il peut être important de se faire accompagner, notamment pour l'adulte jeune, si la maladie occasionne une interruption des études ou du travail en tout début de carrière.

© *IStock/PeopleImages*

Chez les jeunes adultes, ces effets indésirables et contraintes importantes peuvent entrainer une interruption longue des études ou du travail en tout début de carrière. Il est important d'en parler avec les équipes soignantes pour se faire accompagner d'un psychologue ou d'un assistant social.

Après le traitement

Les traitements ont une durée limitée dans le temps, de plusieurs semaines à plusieurs mois. À leur terme, le patient est en rémission et peut envisager de reprendre une activité professionnelle après quelques mois. Si une greffe a eu lieu, la période de convalescence est plus longue.

Le patient doit toutefois rester sous surveillance médicale durant plusieurs années. Les médecins décideront du type de suivi à mettre en place. D'une manière générale, le patient devra passer un examen clinique et des bilans sanguins à intervalles réguliers. Dans certains cas, une analyse de moelle osseuse sera nécessaire pour compléter le bilan. Le rythme de la surveillance sera assoupli au fil du temps. Si un contrôle indique une rechute, un traitement approprié sera rapidement mis en place.

Les espoirs de **la recherche**

La recherche vise aujourd'hui à mieux comprendre l'apparition des leucémies aigües et la cause des rechutes. Sur le plan thérapeutique, elle tend à accélérer le développement de la médecine personnalisée contre les différents types de leucémies.

Connaitre l'origine des leucémies

Des équipes s'intéressent à l'hématopoïèse clonale pour tenter d'expliquer et peut-être mieux prédire la survenue de certaines leucémies aigües. L'hématopoïèse clonale correspond à la survenue, chez des individus sans maladie hématologique, d'une ou plusieurs mutations dans les cellules hématopoïétiques, les rendant plus résistantes et/ou plus aptes à se multiplier. Le vieillissement ou l'inflammation chronique favorisent l'expansion de ces cellules (on parle de clone).

Ces mutations sont silencieuses dans le sens où elles ne provoquent pas de symptômes ou de maladie mais si des dérèglements génétiques ou biologiques complémentaires surviennent, cela peut déclencher un cancer. Ainsi, la présence d'une de ces mutations prédispose au risque de leucémie aussi bien myéloïde que lymphoïde.

LES ESPOIRS DE LA **RECHERCHE**

Ces mutations peuvent être détectées grâce au séquençage à haut débit. Elles affectent des gènes dont l'altération a été identifiée dans des hémopathies malignes, notamment *DNMT3A*, *TET2* ou encore *ASXL1*. Actuellement, l'étude de ces mutations relève du domaine de la recherche mais elle pourrait avoir un intérêt clinique, à terme, pour dépister très tôt un risque de développement de cancer, effectuer un diagnostic précoce ou encore diagnostiquer des formes rares de leucémie. En outre, des interventions pourraient être envisagées pour contrecarrer ces mutations et prévenir la transformation et la progression des leucémies.

© Annabelle Avril / Fondation ARC / CiMi Paris

Comprendre l'évolution de la maladie résiduelle

Des patients en rémission complète peuvent rechuter par la suite. Cela signifie que des cellules tumorales non détectées par les techniques de comptage cellulaire classiques ont résisté au traitement intensif et ont persisté dans l'organisme après la fin de celui-ci. On parle de cellules résiduelles. Pour comprendre le risque de rechute et développer de nouvelles thérapeutiques, il est nécessaire d'étudier le fonctionnement de ces cellules résiduelles. La technique d'analyse en cellule unique est actuellement privilégiée pour ce travail. Elle consiste à analyser l'ensemble des gènes exprimés cellule par cellule pour en apprendre plus sur leur comportement. Récemment, une équipe française[1] a par exemple ainsi montré comment la rechute survenait chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde traités par une association de chimiothérapie et de thérapie ciblée.

Identifier des formes familiales de leucémies

Les chercheurs estiment que la prédisposition génétique aux hémopathies malignes est encore sous-documentée et sous-diagnostiquée. Pourtant, il est important d'identifier les gènes de susceptibilité pour exclure la présence d'une mutation familiale chez un donneur de la famille en cas de greffe et d'effectuer la prévention et le suivi des personnes de la famille. En outre, connaitre ces gènes permet de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse. Grâce aux techniques de séquençage à haut débit, près d'une centaine de gènes pouvant prédisposer aux hémopathies malignes ont déjà été identifiés et on estime qu'une prédisposition héréditaire serait présente chez près de 10 % des individus atteints d'une hémopathie maligne, principalement myéloïde. Pour étoffer ces connaissances, des cohortes sont montées. En France, un Registre national des hémopathies lymphoïdes familiales est hébergé à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Près de 500 familles

1. Bosc C., et al. "Mitochondrial inhibitors circumvent adaptive resistance to venetoclax and cytarabine combination therapy in acute myeloid leukemia". Nature Cancer, 11 novembre 2021.

comportant au moins deux cas d'hémopathies lymphoïdes y figurent. L'ADN des membres des familles est analysé pour tenter de découvrir de nouveaux gènes de prédisposition.

Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques

La mise au point de nouveaux traitements répond à plusieurs objectifs : optimiser le choix thérapeutique notamment en première ligne, développer des combinaisons de traitements pour une meilleure efficacité, découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques, améliorer l'allogreffe pour mieux lutter contre la maladie du greffon contre l'hôte et augmenter le nombre de patients éligibles. Citons quelques exemples : dans les leucémies aigües myéloïdes avec une mutation du gène *IDH-1* non éligibles à une chimiothérapie intensive, une association de chimiothérapie (l'azacitidine) avec une nouvelle thérapie ciblée (l'ivosidenib, inhibiteur sélectif des protéines IDH1 altérées) triple la survie des malades dans les essais cliniques. Et en cas de leucémies aigües myéloïdes en rechute présentant certaines mutations de la protéine IDH-2, une nouvelle thérapie ciblée, l'enasidenib, améliore le taux de rémissions complètes avec une bonne tolérance.

Améliorer la qualité de vie

Les jeunes adultes atteints de leucémie aigüe vivent plus longtemps avec des taux de survie plus élevés à mesure que les traitements et les soins de support continuent de s'améliorer. Les risques de conséquences sont importants sur leur santé et leur qualité de vie à moyen et à long terme. Pour ces patients, les effets tardifs du traitement peuvent entrainer de nouveaux cancers secondaires, une cardiotoxicité, de l'ostéoporose, une infertilité, une ménopause précoce, peut-être des troubles cognitifs en lien avec les traitements de chimiothérapie. La recherche étudie ces complications pour développer des mesures protectrices et atténuer les effets toxiques du traitement oncologique.

La Fondation ARC et la recherche sur les leucémies aigües de l'adulte

La Fondation ARC soutient des équipes de recherche qui travaillent à mieux comprendre comment se forment les leucémies aigües, à les diagnostiquer avec plus de précision, à mieux orienter le choix des traitements et à développer de nouvelles approches thérapeutiques. De 2018 à 2022, la Fondation ARC a soutenu 46 projets de recherche portant sur les leucémies aigües, pour un montant total de 7,4 millions d'euros.

➜ IDENTIFIER LES SPÉCIFICITÉS MOLÉCULAIRES DES LEUCÉMIES AIGUËS

Plusieurs équipes soutenues par la Fondation ARC s'intéressent à la formation des leucémies aigües myéloïdes (LAM), notamment à partir de syndromes myéloprolifératifs ou en présence de certaines anomalies génétiques héréditaires. D'autres équipes étudient les processus biologiques impliqués dans le développement des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).

À partir des anomalies moléculaires des cellules leucémiques détectées chez les patients atteints de LAM, des équipes étudient celles qui pourraient constituer de nouveaux biomarqueurs pronostiques ou prédictifs de l'efficacité des traitements et de nouvelles cibles thérapeutiques. Des chercheurs évaluent de nouvelles approches en laboratoire visant par exemple à cibler des spécificités du métabolisme ou du vieillissement biologique des cellules leucémiques.

➜ MIEUX COMPRENDRE LA RÉSISTANCE DE CERTAINES LEUCÉMIES AIGÜES

Plusieurs équipes recherchent quels sont les processus biologiques qui expliqueraient la résistance de certaines leucémies aigües aux traitements actuels ou en développement. Elles travaillent à la validation en laboratoire de nouvelles cibles thérapeutiques identifiées.

Un projet d'envergure que nous soutenons consiste à suivre les conséquences de la chimiothérapie sur les caractéristiques moléculaires de toutes les cellules du sang de patients atteints de LAM. L'objectif à terme est de prédire la réponse au traitement pour chaque patient afin de mieux l'adapter.

➜ VERS DE NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Des chercheurs et médecins développent aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques. Avec notre soutien, un essai clinique de phase I-II évalue le repositionnement d'un médicament anti-inflammatoire, la sulfasalazine, en association avec la chimiothérapie chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde et âgés de plus de 60 ans. Cet essai évalue si cette stratégie thérapeutique à proposer à ces patients fragiles serait plus supportable et plus efficace que le protocole standard.

Un programme de recherche clinique fait appel à des technologies de séquençage de pointe pour identifier des anomalies moléculaires présentes à bas bruit chez des patients atteints de LAL-T en rechute ou réfractaire au traitement actuel. Dans le cadre d'un essai clinique, les médecins envisagent de proposer à certains de ces patients, des thérapies ciblées, déjà utilisées dans d'autres indications, seules ou en association avec la chimiothérapie.

LES **CONTACTS**

Société française d'hématologie (SFH)

Favorise le développement de l'hématologie et promeut la recherche. Propose également des documents d'information sur les maladies hématologiques et leurs traitements.
sfh.hematologie.net

Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM -TC)

Promeut l'accès à toutes les possibilités de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Fournit de l'information aux patients grand public.
www.sfgm-tc.com

Fédération Leucémie Espoir

Apporte aide morale, matérielle et soutien aux malades et à leur famille.
www.leucemie-espoir.org

L'Association Laurette Fugain

Informe le public sur les maladies et sur les dons de sang, de plaquettes et de moelle osseuse.
www.laurettefugain.org

Arcagy – Infocancer

Propose de l'information à destination du grand public sur tous les différents types de cancer.
arcagy.org/infocancer

L'Association Capucine

Apporte un soutien moral aux patients en proposant une ligne d'écoute animée par des bénévoles, formés à l'information sur le don de moelle osseuse et aux techniques d'écoute active.
Tél : 03 28 20 30 49
www.capucine.org

L'Établissement français du sang (EFS)

Approvisionne les établissements de santé en produits sanguins et organise la collecte de dons de sang. Propose également de l'information grand public.
www.dondusang.net

France Adot

Fédère les associations qui œuvrent dans chaque département pour informer et sensibiliser sur la cause du don d'organes, de tissus et de moelle osseuse.
www.france-adot.org

GO-AJA Groupe d'Onco-hématologie Adolescents et Jeunes Adultes

Regroupe des professionnels dédiés à la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer.
go-aja.fr

Institut National du Cancer (INCa)

Propose une liste de ressources pratiques et des informations sur la maladie. Propose également un service téléphonique d'information.
0 805 123 124 *(service et appel gratuits)*
www.e-cancer.fr

Notre objectif : guérir le cancer, **tous les cancers**

© ERIC M./ENCRE NOIRE/FONDATION ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé : **www.fondation-arc.org**
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au : **01 45 59 59 09** ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au : **01 45 59 59 62**

DON en CONFIANCE

La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer. Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie. Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patientes et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**

Des publications **pour vous informer**

DISPONIBLES GRATUITEMENT

➜ Sur le site de la Fondation ARC - **www.fondation-arc.org**

➜ Par mail - **publications@fondation-arc.org**

➜ Par courrier à l'adresse suivante :
Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
9 rue Guy Môquet – BP 90003 - 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION
COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Le cancer colorectal
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies de l'adulte
- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les néphroblastomes
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par thérapies ciblées
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par chimiothérapie

Réalisation NOISE.FR créateurs de solutions éditoriales et graphiques

LE LEXIQUE

Allogreffe (ou greffe allogénique)
Greffe au cours de laquelle les cellules, le tissu ou l'organe transplanté sont issus d'un donneur apparenté ou non. Ce donneur doit cependant être compatible avec le receveur de la greffe du point de vue immunologique. On parle de « compatibilité de groupes HLA ».

Anémie
Baisse importante du nombre de globules rouges (ou plus exactement du taux d'hémoglobine) dans le sang. Cette anomalie entraine un mauvais transport de l'oxygène par le sang qui peut engendrer des symptômes tels que de la fatigue.

Aplasie médullaire
Raréfaction ou disparition des cellules de la moelle osseuse se traduisant par une diminution très importante du nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Cellule blastique
Cellule immature et non fonctionnelle.

Cellules souches hématopoïétiques
Cellules présentes dans la moelle osseuse à partir desquelles se forment toutes les cellules du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes).

Chromosome Philadelphie
Chromosome anormal issu de la fusion de deux chromosomes (9, 22).

Cytaphérèse
Technique permettant l'isolement d'un type de cellule sanguine à partir du sang d'un donneur.

Cytogénétique
Se dit de l'étude de la structure des chromosomes.

Hématopoïèse
Processus conduisant à la production des différentes cellules du sang (globules rouges et blancs, plaquettes), intervenant principalement dans la moelle osseuse.

Immunosuppresseur
Traitement qui réduit ou supprime les réactions immunologiques de l'organisme en bloquant le système de défense immunitaire. Il est utilisé dans les allogreffes afin d'éviter le phénomène de rejet.

Leucopénie
Diminution du nombre de globules blancs dans le sang.

Liquide céphalo-rachidien
Liquide protecteur dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière.

Lymphocyte T
Cellule du système immunitaire de la famille des globules blancs (ou leucocytes) impliquée de manière directe ou indirecte dans la destruction des cellules de l'organisme qui sont infectées ou anormales. On les distingue des lymphocytes B qui interviennent dans la production des anticorps.

Moelle osseuse
Substance contenue dans les os plats (crâne, os iliaque, côtes, sternum et colonne vertébrale), au sein de laquelle sont fabriquées les cellules sanguines (globules blancs, globules rouges, plaquettes).

Myélogramme
Examen des cellules de la moelle osseuse. Ces cellules sont prélevées par ponction, au niveau du sternum ou de la hanche, puis observées au microscope après étalement sur une lame et coloration.

Précurseurs
Cellules de la moelle osseuse qui sont à l'origine des cellules du sang, après plusieurs étapes de multiplication et de différenciation.

Thrombopénie
Diminution anormale du nombre des plaquettes sanguines dans le sang.