



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Leucémie aiguë
chez les adultes:**

**Une ressource destinée
aux professionnels de la santé**

Cher collègue,

C'est avec grand plaisir que le groupe HNHCP (Hematology Nurses and Healthcare Professionals) présente le programme d'apprentissage «Leucémies aiguës chez les adultes: Une ressource destinée aux professionnels de la santé».

Une équipe composée d'infirmières spécialisées dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie, d'hématologues et de représentants des patients ont collaboré à l'élaboration de ce programme complet consacré à la leucémie aiguë.

Ce programme aborde des thématiques liées à l'approche multidisciplinaire en matière de soins aux patients atteints de leucémie aiguë et à leurs aidants. Les infirmières, les autres professionnels de la santé et les associations de patients jouent un rôle important dans ce processus, et le HNHCP est heureux de vous présenter les informations les plus récentes et les dernières recommandations permettant de répondre aux questions uniques liées aux besoins des patients tout au long de leur maladie.

Le programme «Leucémies aiguës chez les adultes: Une ressource destinée aux professionnels de la santé» a été rendu possible grâce à une bourse d'études d'AMGEN (Europe) GmbH, de Jazz Pharmaceuticals, de Novartis Pharma Suisse AG, de Roche Pharma AG Suisse et de Servier.

Au nom du Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) et du corps professoral qui a travaillé sur ce projet, nous espérons que ce programme sur la leucémie aiguë vous sera utile dans vos soins aux patients atteints de leucémie aiguë.

Cordialement,

Erik Aerts

Président

Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals)

Le Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) remercie les personnes suivantes pour leur travail de révision et leur contribution à ce programme de formation.

Corps enseignant:

Erik Aerts (Zurich, Suisse)

Martin Alberts (Zurich, Suisse)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, IRL)

Marielle Wondergem (Amsterdam, Pays-Bas)

Liz O'Connell (Dublin, IRL)

Carol Krcmar (Allemagne)

L'élaboration dans les délais impartis de ce programme de formation sur la leucémie aiguë n'aurait pas été possible sans la contribution rédactionnelle de Carol Krcmar (rédactrice médicale).

Le Groupe HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) remercie les personnes suivantes pour leur travail de révision et leur contribution à cette brochure:

Kirsty Crozier (Oxford, Royaume-Uni)

Agnieszka Wierzbowska (Lodz, Pologne)

"Leucémie aiguë chez les adultes: une ressource pour les professionnels de la santé" est également disponible en ligne sur le site www.hemcare.org

Date de préparation: 01.2020

Copyright© 2020, par le groupe HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tous droits réservés

Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Roche et Servier n'ont eu aucune influence sur le choix du contenu de la brochure.

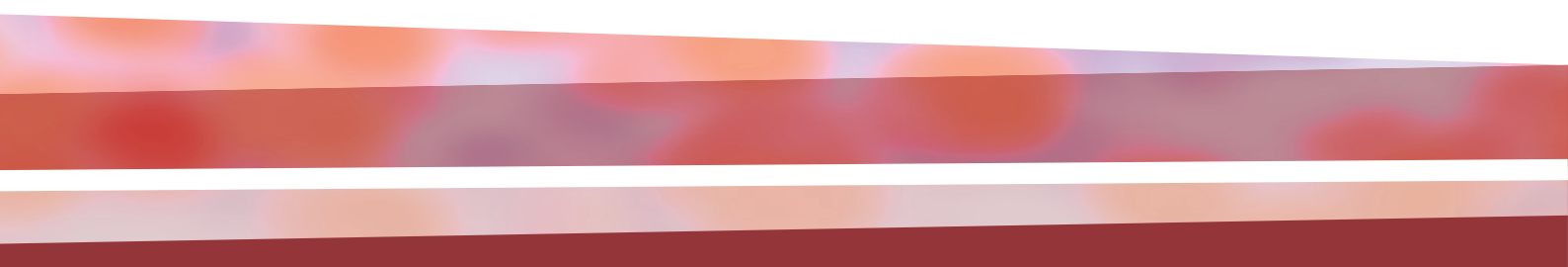


Table des matières

Avant-Propos	3
Module I: Comprendre la leucémie aiguë	7
Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement	15
Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë	29
Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë	45
Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë	65
Leucémie aiguë - Glossaire des termes utilisés	83

En bref

- La leucémie aiguë se caractérise par une prolifération **néoplasique** de la lignée cellulaire lymphoïde (LAL) ou myéloïde (LAM)
- L'avancée en âge, l'exposition à certains produits chimiques et certains syndromes génétiques sont associés à une probabilité plus élevée de développer une leucémie aiguë
- Les signes et les symptômes de la leucémie résultent d'un manque de cellules sanguines matures: lorsque le nombre de cellules leucémiques (blastés) remplit l'espace de la moelle osseuse, le nombre de cellules normales présentes dans la moelle osseuse diminue
- Bien que les décès dus à la leucémie aiguë aient diminué, l'incidence de la leucémie aiguë n'a cessé d'augmenter, probablement en raison des changements démographiques et de l'association entre l'avancée en âge et le développement de la leucémie aiguë
- Les mutations de gènes constituent le type le plus courant de changement chromosomique susceptible d'entraîner une leucémie

Module I: Comprendre la leucémie aiguë

- A. Comprendre la leucémie aiguë
 - B. Aperçu de la production normale de cellules sanguines
 - C. Physiologie de la leucémie aiguë
 - D. Facteurs de risque associés au développement de la leucémie aiguë
 - E. Incidence des leucémies aiguës
 - F. Compréhension du rôle de la génomique dans la leucémie aiguë
 - G. Perspectives
- Références

INTRODUCTION: Comprendre la leucémie aiguë

La leucémie est un groupe de troubles malins affectant le sang et les tissus sanguins au sein de la moelle osseuse, le système lymphatique et la rate. La leucémie aiguë est une maladie **néoplasique** maligne qui provient soit de la lignée cellulaire lymphoïde (leucémie lymphoblastique/lymphocytaire/lymphoïde, ou LAL), soit de la lignée cellulaire myéloïde aiguë (leucémie myéloïde, myéloïde, myélocytaire ou LAM). La **leucocytose** (augmentation du nombre de globules blancs) est une réponse normale à l'infection, mais lorsque la leucocytose devient chronique ou augmente progressivement sans cause évidente, elle peut indiquer une tumeur maligne. Dans la leucémie aiguë, il y a une prolifération incontrôlée de cellules malignes et immatures (connues sous le nom de blastes) du système hématopoïétique.

Les deux principaux types de leucémie aiguë sont la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) et la leucémie myéloïde aiguë (LAM); parfois appelée leucémie non lymphoblastique aiguë. La leucémie aiguë est une prolifération de cellules immatures dérivées de la moelle osseuse (blastes) qui peuvent également impliquer du sang périphérique ou des organes solides. Bien que le pourcentage de cellules blastiques de la moelle osseuse requise pour un diagnostic de leucémie aiguë ait été fixé à 30 % ou plus (Abdul Hamid, 2011), le nombre de cellules blastiques a été réduit à 20 % et un pourcentage minimal de cellules blastiques n'est pas requis lorsque certaines caractéristiques morphologiques et cytogénétiques sont présentes [voir le Module 2, Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë].

La classification traditionnelle franco-américano-britannique (FAB) des LAL et des LAM s'appuie sur la morphologie et la coloration cytochimique des blastes; le Groupe EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemias) propose maintenant de classer la leucémie aiguë sur la base de l'immunophénotype seul. Le schéma de classification de l'OMS intègre des informations sur les données moléculaires, diagnostiques et cytogénétiques. La classification de la leucémie aiguë [voir le module 2] est une étape importante du processus de diagnostic, car non seulement cette information fournit un aperçu des anomalies cytogénétiques causant la maladie, mais elle fournit également des renseignements qui permettent de déterminer le traitement et le pronostic des patients.

Vue d'ensemble des cellules sanguines normales Production

L'os est constitué d'os compact, d'os spongieux, et de moelle osseuse (Fig. 1). L'os compact constitue la couche extérieure de l'os. L'os spongieux se trouve principalement aux extrémités des os et contient de la moelle rouge. La moelle osseuse se trouve au centre de la plupart des os et possède de nombreux vaisseaux sanguins. Il existe deux types de moelle osseuse: rouge et jaune. La moelle rouge contient des cellules souches sanguines qui peuvent devenir des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes. La moelle jaune est faite principalement de graisse.

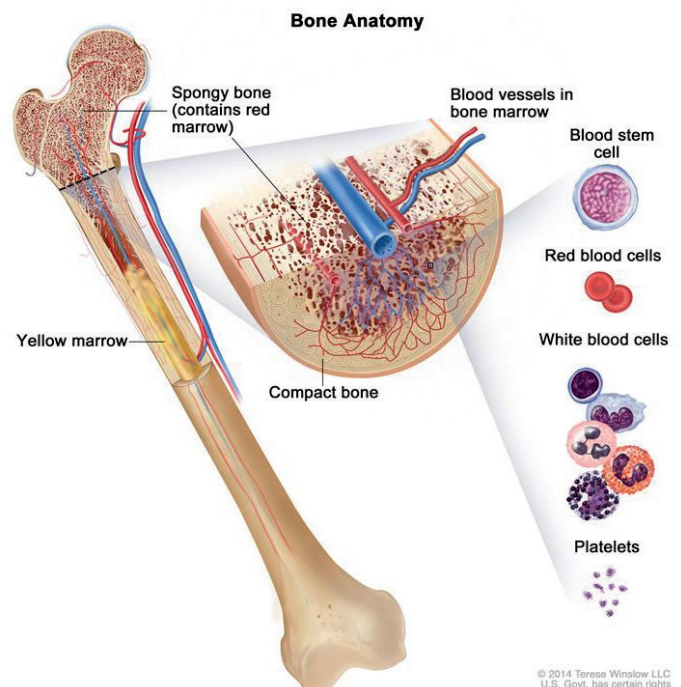


Figure 1: Anatomie osseuse.

Normalement, la moelle osseuse produit des cellules souches sanguines (cellules immatures); ce sont les cellules à partir desquelles toutes les cellules sanguines sont formées. Les cellules souches sanguines se classent en deux types de **cellules progénitrices**: les cellules souches myéloïdes et les cellules souches lymphoïdes. Les cellules progénitrices se forment en cellules blastes, qui sont des cellules sanguines immatures. Les cellules progénitrices lymphoïdes se différencient en lymphocytes ou

Module I: Comprendre la leucémie aiguë

globules blancs. Les lymphocytes, les granulocytes et les monocytes sont tous des globules blancs. Les lymphocytes comprennent les **cellules tueuses naturelles** (cellules NK), les cellules B et les lymphocytes T, qui participent à la réponse immunitaire de l'organisme. Les cellules souches myéloïdes communes se développent en globules rouges (érythrocytes), plaquettes et monocytes (granulocytes), qui comprennent les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles (figure 2).

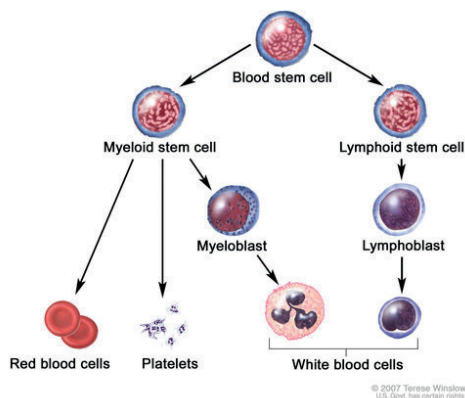


Figure 2: Développement des cellules sanguines. Une cellule souche sanguine produit deux types de cellules progénitrices: les cellules progénitrices lymphoïdes se différencient en lymphocytes (globules blancs) et les cellules progénitrices myéloïdes se différencient en globules rouges, plaquettes et granulocytes (globules blancs).

Physiologie

Les aberrations génétiques entraînant le blocage de la différenciation et la prolifération incontrôlée des cellules précurseurs (blastes) peuvent se produire à différents stades de développement (y compris au niveau des cellules souches pluripotentiellles et des progéniteurs engagés dans les lignées lymphoïdes ou myéloïdes). La prolifération rapide des blastes leucémiques, associée à une réduction de leur capacité à subir une mort cellulaire programmée (apoptose), entraîne leur accumulation dans la moelle osseuse, dans le sang et, fréquemment, dans la rate et le foie.

Les LAL correspondent à une transformation maligne et à la prolifération des **cellules progénitrices** lymphoïdes (lymphoblastes), tandis que les LAM correspondent à une transformation maligne des précurseurs myéloïdes (myéloblastes, monoblastes, érythroblastos ou mégacaryoblastes).

L'apparition de formes aiguës de leucémie est souvent brutale, il suffit de quelques semaines, et la mort peut survenir en quelques semaines ou en quelques mois

si un traitement n'est pas mis en place. Les signes et les symptômes de la leucémie résultent d'un manque de cellules sanguines matures: comme le nombre de cellules leucémiques (blastos) remplit l'espace de la moelle, le nombre de cellules normales présentes dans la moelle osseuse diminue. Ces cellules malignes non fonctionnelles prolifèrent au détriment des cellules saines, ce qui entraîne une diminution du nombre de plaquettes, d'érythrocytes (globules rouges [RBC]) et de neutrophiles (globules blancs [WBC]). La réduction du nombre de plaquettes, de globules rouges et de neutrophiles dans le système sanguin périphérique peuvent respectivement entraîner des hémorragies, une anémie et une sensibilité importante aux infections de tout type. Par conséquent, la présentation clinique des LAL et des LAM est similaire.

En plus de la prolifération des blastos dans la moelle osseuse, les cellules peuvent proliférer dans le foie et la rate, voire infiltrer d'autres organes tels que les méninges, les gencives, les ganglions lymphatiques et la peau. L'atteinte du système nerveux central est plus fréquente dans les cas de LAL que dans les cas de LAM.

Facteurs de risque

Il y a une plus grande probabilité de développer une LAL en présence des facteurs de risque suivants:

- Exposition à des niveaux élevés de rayons X
- Âge > 50 ans ainsi que chez les enfants
- Traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie
- Exposition à des niveaux élevés de rayons X dans l'environnement
- Certaines maladies génétiques, telles que le syndrome de Down
- Exposition à certains produits chimiques, tels que le benzène
- Les infections virales (par exemple, le virus lymphotrope T humain 1 et 2, le virus d'Epstein Barr) peuvent rarement provoquer certaines formes de LAL; ceci s'observe principalement dans les régions où de telles infections sont fréquentes, comme l'Asie et l'Afrique

Il y a une probabilité plus élevée de développer une LAM en présence des facteurs de risque suivants:

- Exposition à des niveaux élevés de rayons X dans l'environnement ou traitement antérieur contre le cancer par radiothérapie
- Âge plus avancé
- Tabagisme

- Exposition à certains produits chimiques, tels que le benzène
- Traitement antérieur de chimiothérapie, en particulier avec des agents alkylants et des inhibiteurs de la topoisomérase II
- Antécédents de troubles myéloprolifératifs chroniques tels que polycythémie vera, thrombocythémie essentielle et myélofibrose idiopathique
- Certains syndromes génétiques tels que l'anémie de Fanconi, le syndrome de Down

Un risque accru de LAM liée à un traitement (appelée LAM T) est associé à un traitement antérieur avec certains médicaments antinéoplasiques, y compris les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II et la radiothérapie, ainsi qu'à un âge avancé au moment du traitement. Chez les receveurs autologues de **transplantation de cellules hématopoïétiques**, la méthode de mobilisation des cellules souches (amorçage avec l'étoposide) et le conditionnement de la transplantation par irradiation corporelle totale sont associés à un risque accru de LAM T (Bhatia, 2013). L'incidence de la LAM T est plus élevée chez les patients atteints de certaines tumeurs primaires (cancer du sein, cancer gynécologique, lymphomes). L'évolution de la maladie LAM T est généralement progressive et peut être plus résistante au traitement que les cas de novo de LAM, principalement en raison des anomalies cytogénétiques indésirables présentes dans les cas de LAM T. De plus, les résultats cliniques chez les patients atteints de LAM T se sont avérés inférieurs à ceux des cas de novo (NCCN 2019b).

Incidence

Les LAL et les LAM sont des maladies rares. Le nombre de nouveaux cas de leucémie (tous types) aux États-Unis en 2019 est estimé à 61 780, ce qui représente 3,5 % de tous les nouveaux cas de cancer (SEER, 2019). L'incidence des LAM en Europe est d'environ 3 à 4 cas pour 100 000 par an (30 000 nouveaux cas chaque année) (Harmony Alliance, 2019). Alors que les taux de nouveaux cas de LAM ont augmenté en moyenne de 2,0 % chaque année au cours des 10 dernières années, les taux de LAL ont augmenté à un rythme un peu plus lent (0,6 %) chaque année (SEER, 2019).

Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)

Estimation de nouveaux cas de LAL en 2019 aux États-Unis	5,930
% de tous les nouveaux cas de cancer	0.3%
Estimation des décès en 2019	1,500
% de tous les décès par cancer	0.2%

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Estimation de nouveaux cas de LAL en 2019	21,450
% de tous les nouveaux cas de cancer	1.2%
Estimation des décès en 2019	10,920
% de tous les décès par cancer	1.8%

Les taux sont ajustés en fonction de l'âge et prennent comme base les cas et les décès de la période 2012-2016 (SEER, 2019)

Les LAL sont plus fréquentes chez les Hispaniques et les Blancs, ainsi que chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (de 15 à 39 ans). L'âge moyen au moment du diagnostic de LAL est de 15 ans, 55,4 % des patients étant diagnostiqués à moins de 20 ans. En revanche, 28 % des cas sont diagnostiqués à 45 ans ou plus et seulement 12,3 % des patients sont diagnostiqués à 65 ans ou plus (NCCN 2019a).

La LAM est plus fréquente chez les adultes plus âgés. Elle est également plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 67 à 71 ans, selon le registre consulté, avec 54 % des patients diagnostiqués à 65 ans ou plus (et environ un tiers diagnostiqué à ≥75 ans) (NCCN 2019b). Ainsi, à mesure que la population vieillit, l'incidence de la LAM semble augmenter.

La leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) est un sous-type de LAM et représente 10 % des cas de LAM. Son incidence est estimée à 1/1 000 000 de personnes en Europe. La LPA survient habituellement chez les adultes d'âge moyen et très rarement chez les enfants. La LPA est caractérisée par l'arrêt de la différenciation leucocytaire au stade promyélocytaire, en raison d'une translocation chromosomique spécifique t (15:17) dans les cellules myéloïdes.

Module I: Comprendre la leucémie aiguë

Compréhension du rôle de la génomique dans la leucémie aiguë

Le noyau d'une cellule contient des chromosomes, qui sont de longs brins d'ADN étroitement enroulés autour des protéines (Fig. 3). Les gènes sont de petits morceaux d'ADN. Dans l'ADN d'une cellule sont codées des instructions qui permettent de construire de nouvelles cellules et de contrôler le comportement des cellules. Des changements anormaux dans les gènes (mutations) peuvent transformer des cellules normales en cellules cancéreuses, qui peuvent se comporter différemment des cellules normales et, parfois, apparaître également différemment.

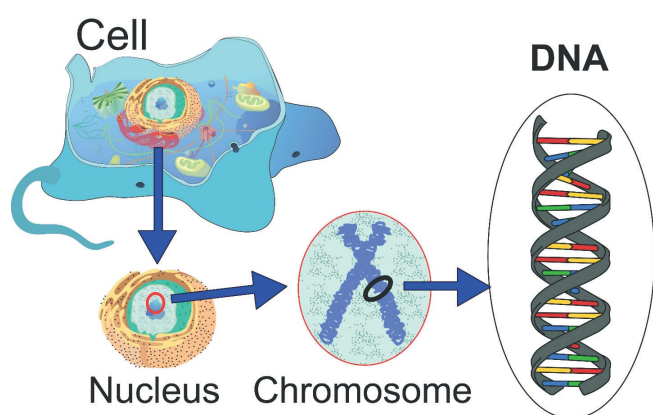


Figure 3: Matériel génétique dans les cellules. Les changements génétiques qui favorisent le cancer peuvent être hérités ou acquis à la suite d'erreurs qui se produisent lorsque les cellules se divisent, ou encore à la suite d'une exposition à des substances cancérogènes qui endommagent l'ADN. Certains changements affectent seulement une unité d'ADN, appelée nucléotide, dans laquelle un nucléotide peut être remplacé par un autre, ou peut être complètement absent. D'autres changements concernent des fragments plus importants d'ADN et peuvent inclure des réarrangements, des délétions ou des duplications de longs fragments d'ADN.

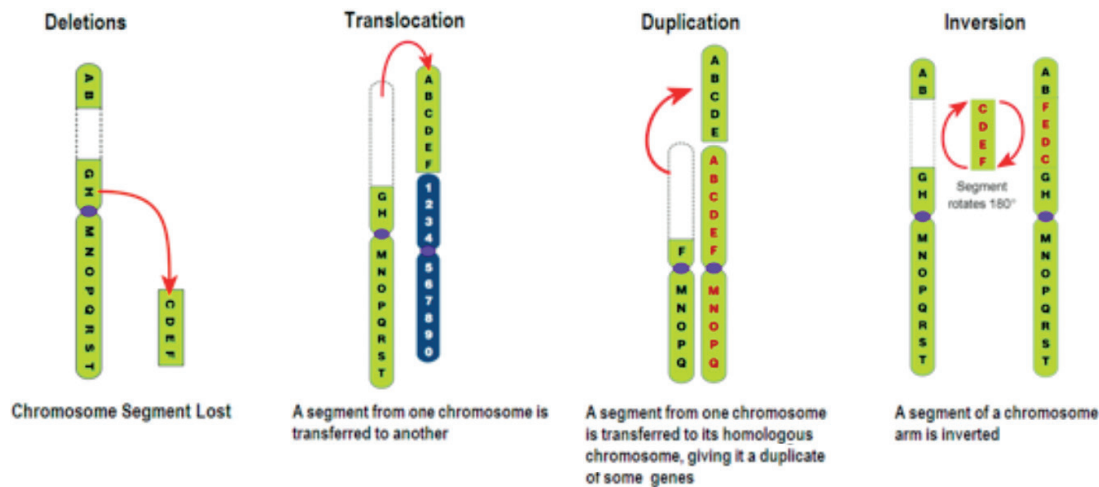
L'altération des gènes conduit à leur transformation en cellules malignes par des mécanismes qui ne sont que partiellement compris. Actuellement, il existe des techniques très spécifiques telles que la cytogénétique conventionnelle, l'hybridation in situ ou les techniques de biologie moléculaire qui permettent d'étudier les gènes et les chromosomes. De cette façon, certaines altérations qui permettent de poser le diagnostic et de classer le type de leucémie aiguë peuvent être détectées et un traitement peut être administré sur la base de ces résultats [voir module 2]. Dans la leucémie aiguë, on pense que les facteurs génétiques et environnementaux (par exemple, les rayonnements ionisants ou les substances toxiques telles que les dérivés du benzol et des pesticides) et même les infections (comme dans certains virus) peuvent jouer un rôle dans la modification des gènes. Dans la plupart des cas, il n'est pas possible de découvrir la cause de la leucémie. Bien que certaines anomalies génétiques se retrouvent dans les leucémies, il est important de souligner que les leucémies aiguës sont rarement des maladies héréditaires.

Plusieurs types d'anomalies génétiques peuvent être trouvés dans les cellules en cas de leucémie aiguë.

Les translocations sont le type de changement chromosomique le plus courant susceptible de conduire à la leucémie. La translocation implique l'échange ou le transfert de fragments de gènes vers un autre chromosome (Fig. 4). Le point du chromosome où la rupture se produit peut affecter les gènes voisins — par exemple, il peut activer des **oncogènes** ou désactiver des gènes qui aideraient normalement au processus de maturité cellulaire.

La translocation la plus fréquente en cas de LAL chez les adultes est connue sous le nom de chromosome Philadelphia, qui est un échange d'ADN entre les chromosomes 9 et 22, abrégé t (9; 22). De nombreuses autres translocations moins fréquentes peuvent également se produire, y compris entre les chromosomes 4 et 11, t (4; 11).

Les délétions se produisent lorsqu'une partie du chromosome est perdue (Fig. 4). Cela peut entraîner la



perte d'un gène qui contrôle la croissance cellulaire (**gène suppresseur de tumeur**). Les délétions sont des changements chromosomiques plus fréquents dans la LAM que dans la LAL.

Une inversion est une réorganisation chromosomique dans laquelle un segment d'un chromosome est inversé bout à bout (Fig. 4). Cela se produit lorsqu'un seul chromosome subit une rupture et une réorganisation avec lui-même. Cela peut entraîner la perte d'un gène (ou de gènes) parce que la cellule ne peut plus lire ses instructions. L'inversion génique se produit plus fréquemment dans la LAM que dans la LAL.

L'ajout ou la duplication signifie qu'il y a un chromosome ou une partie de chromosome supplémentaire. Cela peut conduire à un trop grand nombre de répliques de certains gènes dans la cellule. Cela peut être un problème si un ou plusieurs de ces gènes est ou sont oncogène(s).

Figure 4. Les quatre types de mutations chromosomiques.

Perspectives

HARMONY Alliance recueille des données à travers l'Europe sur sept malignités hématologiques et travaille à la mise à disposition de bases de données complètes, d'outils de cartographie des données et d'analyse des données destinés aux professionnels de santé, aux associations de patients et aux organisations sociétales. Leur objectif est de fournir une plateforme de Big Data qui intégrera et harmonisera les informations sur les tumeurs

hématologiques malignes de plus de 100 000 patients. Les données contenues dans la base de données permettront l'évaluation de nouveaux biomarqueurs, l'analyse des génomes et l'identification des résultats cliniques pertinents.

Références

Abdul-Hamid G. Classification of Acute Leukemia. Chapter 2011; DOI: 10.5772/19848

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2019. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Accessed July 2019

American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2014>. Accessed July 2019

Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid Leukemia. *Seminars in Oncology* 2013; 40:666-675

Harmony Alliance. <https://www.harmony-alliance.eu/en/hematologic-malignancies>. Accessed July 2019

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/infographics/incidence.html. Accessed October 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNa). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed July 2019

National Comprehensive Cancer Network (NCCNb). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. Accessed July 2019

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

En bref

- L'évaluation initiale des patients atteints de leucémie aiguë a deux objectifs: 1) caractériser les facteurs spécifiques de la maladie, 2) identifier les facteurs propres au patient. Les deux évaluations fournissent des informations importantes pour les décisions de traitement et la stratification des risques.
- L'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie sont des manifestations cliniques courantes de la leucémie aiguë et résultent de la prolifération clonale des myéloblastes (LAM) et des lymphoblastes (LAL), qui remplacent les cellules normales de la moelle osseuse
- Le diagnostic de LAM et LAL est établi en fonction de la présence de ≥ 20 % de blastes dans la moelle osseuse ou le sang périphérique
- Dans le cas de la LAM, la présence de comorbidités, d'âge avancé, d'anomalies complexes du caryotype, d'une exposition antérieure à la chimiothérapie ou aux rayons X et des antécédents de maladies auto-immunes ou de troubles hématologiques antérieurs sont associés à un risque accru
- Dans les cas de LAL, l'âge du patient, le nombre de globules rouges, le sous-type immunophénotype/cytogénétique et la présence d'une maladie du SNC sont associés à un risque accru

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

A. Introduction

1. Aperçu de la présentation clinique
2. Aperçu des pratiques de diagnostic courantes
3. Autres évaluations et pratiques de suivi
4. Maladie résiduelle mesurable

B. Leucémie myéloïde aiguë

1. Présentation clinique et résultats physiques
2. Travail de diagnostic
3. Schéma de classification
4. Facteurs de pronostic et stratification des risques
5. Leucémie aiguë promyélocytaire

C. Leucémie lymphocytaire aiguë

1. Présentation clinique et résultats physiques
2. Travail de diagnostic
3. Schéma de classification
4. Facteurs de pronostic et stratification des risques
5. LAL chez les adolescents et les jeunes adultes

D. Perspectives de la leucémie aiguë

Références

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Introduction

L'étude et l'évaluation initiales de la leucémie aiguë sont devenues de plus en plus complexes au cours de la dernière décennie, en partie en raison de la disponibilité de nouvelles techniques de laboratoire, technologiquement avancées, et en particulier d'études génétiques (figure 1).

Ces nouvelles techniques permettent de mieux caractériser la leucémie aiguë, qui compte près de 50 sous-types distincts (Arber, 2016). L'intégration des données cliniques aux résultats des études morphologiques, histologiques, cytométriques en flux et cytogénétiques et moléculaires est cruciale pour établir un diagnostic complet et orienter la planification du traitement.

L'évaluation initiale des patients atteints de leucémie aiguë a deux objectifs: 1) caractériser les facteurs spécifiques de la maladie en fonction des anomalies du caryotype et moléculaires, des facteurs causaux tels qu'une exposition toxique antérieure, qui peuvent fournir des informations de pronostic; 2) identifier les facteurs propres au patient, y compris l'évaluation des états comorbides, qui peuvent affecter la capacité d'une personne à tolérer le traitement. Les facteurs spécifiques de la maladie et propres au patient sont pris en considération au moment de décider du traitement (NCCN 2019b).

Aperçu de la présentation clinique

Les manifestations cliniques courantes de la leucémie aiguë **résultent de la prolifération clonale des myéloblastes (LAM)** et des **lymphoblastes (LAL)**, qui remplacent les cellules normales de la moelle osseuse, conduisant à

Tableau 1: Manifestations cliniques courantes de la leucémie aiguë au moment de la présentation du patient

	Manifestation clinique
Anémie	Fatigue Faiblesse Malaise Pâleur Dyspnée à l'effort
Thrombocytopénie	Saignement des muqueuses Contusions fréquentes Pétéchies et purpura Hémorragie spontanée (hématomes intracrâniens, sous-duraux, intra-abdominaux)
Neutropénie	Fièvre Sensibilité aux infections

une production inadéquate d'érythrocytes (anémie), plaquettes (thrombocytopénie), et globules blancs

fonctionnellement normaux (WBC) (neutropénie) (tableau 1).

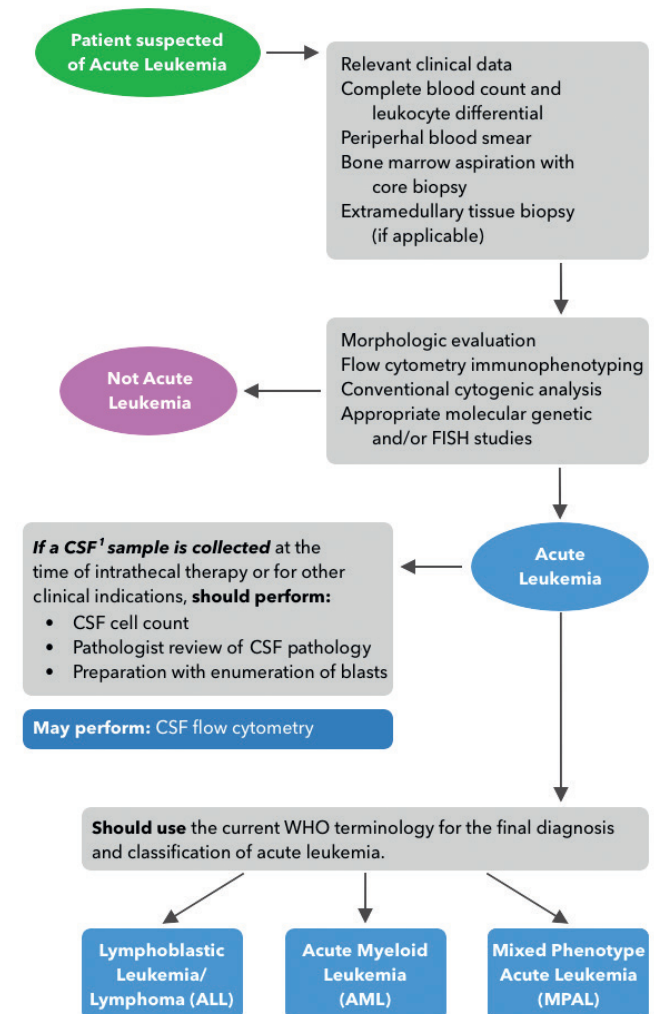


Figure 1: Diagnostic initial de la leucémie aiguë (Adapté de: Cessna

¹ CSF = Cerebrospinal fluid is a clear, colorless body fluid found in the brain and spinal cord. It is produced by specialised ependymal cells in the choroid plexuses of the ventricles of the brain, and absorbed in the arachnoid granulations.

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Présentation clinique et site de leucémie affectée: la leucostase est plus fréquente dans les cas de LAM, alors que l'implication est souvent basée sur le type de

lymphadénopathie leucémique blastique (plus fréquente dans les cas de LAL).

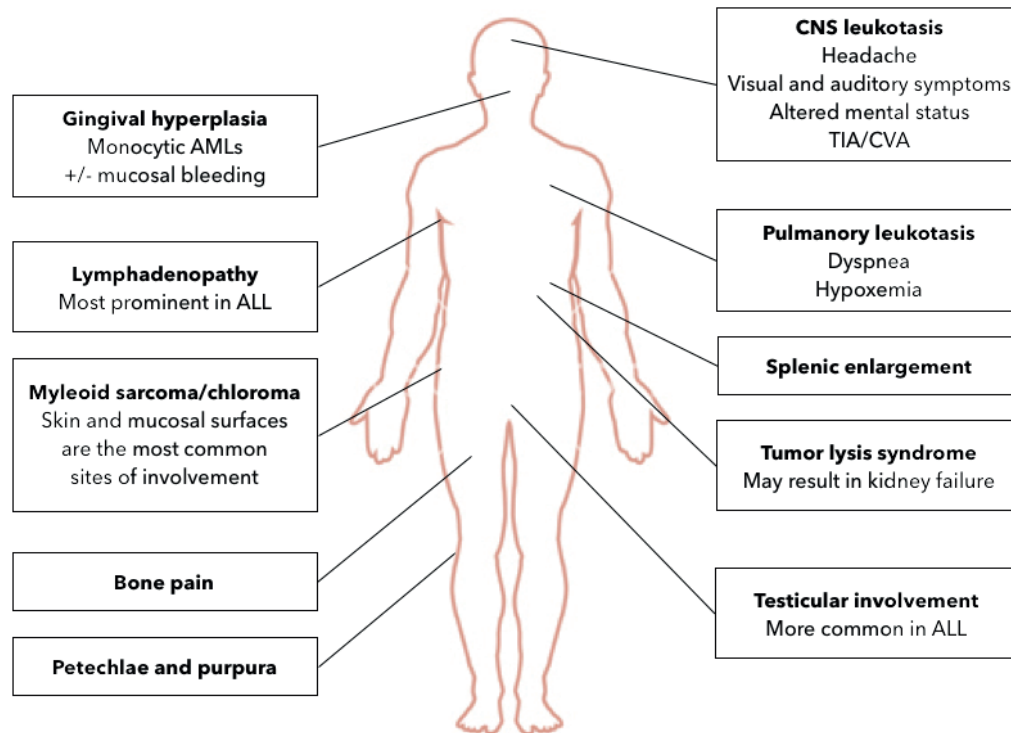


Figure 2. Site anatomique d'implication leucémique potentielle. LAL, leucémie aiguë lymphoblastique; LAM, leucémie aiguë myéloïde; SNC, système nerveux central; IAT/AVC, attaque ischémique transitoire/accident vasculaire cérébral. Adapté de: Duncan 2018.

Aperçu des pratiques de diagnostic courantes

Le diagnostic de leucémie aiguë nécessite un examen médical complet et physique, ainsi qu'une évaluation morphologique, la détermination des caractéristiques cytochimiques et phénotypiques immunitaires et

l'évaluation des anomalies génétiques. L'état de performance du patient, à l'aide d'outils d'évaluation tels que le score ECOG/OMS, devrait être considéré comme une indication générale de sa capacité à tolérer le traitement.

Pour obtenir un diagnostic précis, les données cliniques pertinentes, les résultats de l'examen physique et des tests d'imagerie doivent être effectués et mis à la disposition du médecin pathologiste.

Tableau 2

Données cliniques d'utilité dans l'établissement d'un diagnostic de leucémie aiguë

Âge, sexe et origine ethnique du patient; antécédents de troubles hématologiques ou de situations ou syndromes prédisposants connus; antécédents de malignité antérieure; exposition à un traitement cytotoxique, à une immunothérapie, à une radiothérapie ou à d'autres substances potentiellement toxiques; toute information clinique additionnelle d'importance pour le diagnostic ou le pronostic

Données provenant de l'examen physique et des tests d'imagerie d'utilité pour établir un diagnostic de leucémie aiguë

Résultats de l'examen neurologique; présence de masses tumorales; autres lésions tissulaires; présence d'organomégalie, y compris des testicules dilatés

Source: Arber et coll. 2017

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Évaluation morphologique

L'évaluation morphologique et immunophénotypique du sang périphérique et de la moelle osseuse sert de pierre angulaire pour le diagnostic de la leucémie aiguë. L'examen sanguin périphérique doit être corrélé avec les résultats d'une numération sanguine complète (numération plaquettaire) incluant les plaquettes et un différentiel de globules blancs (numération leucocytaire). L'examen sanguin périphérique démontre généralement les caractéristiques de l'insuffisance de la moelle osseuse, y compris l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie. Les blastes sont généralement présents, mais le nombre varie considérablement. Une biopsie du cœur de la moelle osseuse et des analyses par aspiration ainsi que les analyses cytogénétiques et moléculaires sont nécessaires pour la stratification des risques et pour guider les décisions thérapeutiques (NCCN 2019b).

Un diagnostic de leucémie aiguë nécessite généralement au moins 20 % de blastes dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse. Les taches cytochimiques peuvent être utiles pour identifier les lignées de souffle. La lignée myéloïde ou lymphoïde est le plus souvent établie par cytométrie en flux multiparamétrique (MFC). Avec la cytométrie en flux multiparamétrique, l'immunophénotypage à partir d'un aspirat de moelle osseuse est essentielle pour définir la lignée des cellules leucémiques et identifier les caractéristiques phénotypiques

inhabituelles qui fournissent des indices concernant des types spécifiques de leucémie (Singh, 2018). Des profils immunophénotypiques spécifiques ont été associés à un pronostic et/ou à des anomalies cytogénétiques et moléculaires uniques. L'immunohistochimie d'un aspirat de moelle osseuse est un autre test diagnostique utilisé pour identifier la morphologie, et peut s'avérer utile lorsque l'aspirat de moelle osseuse est insuffisant (pour diverses raisons, telles qu'une fibrose de moelle osseuse ou une moelle concentrée).

Analyse cytogénétique

Des tests cytogénétiques à partir d'aspirat de moelle osseuse ou de sang périphérique sont effectués pour évaluer si les chromosomes présentent des anomalies telles que la translocation, l'inversion, la délétion ou l'addition/duplication d'un chromosome. Comme la LAM et la LAL sont toutes deux causées par une série d'aberrations génétiques acquises, la présence d'anomalies génétiques doit être évaluée à l'aide d'essais de caryotypage des chromosomes de la métaphase à bandes G (cytogénétique conventionnelle) et d'essais d'hybridation in situ par fluorescence interphase (FISH). La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est un test très sensible utilisé pour détecter les changements génétiques et chromosomiques trop faibles pour être détectés par caryotypage.

Tableau 3: Tests fréquemment effectués pour diagnostiquer la leucémie aiguë

Test	But
Cytochimie	Les cellules de l'échantillon de moelle osseuse sont colorées pour détecter le type de protéines dans les cellules
Immunophénotypage	Détecte quel type de cellule est présent en analysant les protéines à la surface des cellules; les protéines de surface sont souvent des cibles pour le traitement. IHC: (immunohistochimie): consiste à ajouter un marqueur chimique aux cellules obtenues par biopsie; cellules étudiées au microscope Cytométrie en flux: Teinture sensible à la lumière ajoutée aux cellules obtenues à partir de sang périphérique ou de moelle osseuse; les cellules sont ensuite passées dans une machine qui mesure les protéines de surface au niveau des cellules
Cytogénétique	Tests de détection des anomalies parmi les chromosomes; les résultats aident à confirmer et à prédire l'issue du traitement Caryotype: méthode standard d'analyse chromosomique utilisée pour détecter les anomalies chromosomiques associées à des tumeurs malignes; permet d'évaluer le nombre de chromosomes (23 paires, normalement) et les fragments de chromosomes manquants FISH: des colorants de couleur spéciaux se fixent à l'ADN pour évaluer les défauts spécifiques et prédéfinis tels que la translocation ou l'inversion des chromosomes
Essais moléculaires	Essais de gènes ou de leurs produits (protéines) pour détecter les gènes de fusion engendrés par les translocations; résultats utilisés pour prévoir les résultats et planifier le traitement. Les gènes testés incluent FLT3, NPM1, CEBPA, IDH1, IDH2, TP53, KIT, ASXL1, RUNX1
PCR (réaction en chaîne de la polymérase)	Méthode moléculaire utilisée pour analyser une courte séquence d'ADN, afin de détecter des mutations spécifiques présélectionnées

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Autres pratiques d'évaluation et de vérification

Étant donné que la coagulopathie est fréquente lors de la présentation dans le cas de nombreuses leucémies, il est conseillé d'évaluer le temps de prothrombine, le temps partiel de thromboplastine et l'activité fibrinogène dans le cadre de l'évaluation initiale et avant d'effectuer des interventions invasives.

Le typage de l'**antigène leucocytaire humain (HLA)** ainsi qu'une évaluation et une recherche précoces de la famille ou d'un donneur alternatif doivent être effectués chez tous les patients présentant une leucémie aiguë récemment diagnostiquée pour lesquels une greffe de cellules souches serait envisagée [Voir les modules 3 et 4 pour de plus amples renseignements sur les options de traitement].

En plus de la CBC, d'autres tests de laboratoire fréquemment effectués au cours de l'examen du patient soupçonné de leucémie aiguë comprennent: un panneau métabolique complet, l'examen d'acide urique sérique et la lactate déshydrogénase, des tests de la fonction hépatique, un panneau du **syndrome de lyse tumorale (TLS)**, une mesure de l'acide urique analyse d'urine et évaluation des anticorps de l'hépatite B/C, du VIH et du cytomégalo virus (CMV). Tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infections opportunistes, selon les cas (NCCN 2019a; NCCN 2019b). Les facteurs de risque, tels que les maladies cardiaques existantes ou l'âge plus avancé, nécessitent une évaluation plus approfondie, sur une base individuelle. Si une maladie extramédullaire (y compris une maladie du système nerveux central [SNC]) est suspectée, une TEP/CT ou une IRM est recommandée. Les patients présentant des signes ou symptômes significatifs au niveau du SNC lors de leur présentation doivent faire l'objet d'une évaluation diagnostique appropriée (ponction lombaire ou IRM, par exemple).

En raison de la relation entre le niveau de condition physique et les résultats du traitement, une évaluation doit être effectuée pour identifier les patients qui peuvent être inaptes à une chimiothérapie intensive. Ces tests comprennent l'évaluation de la performance physique, des états comorbides et de la fonction cognitive (Pettit, 2015). Plusieurs modèles de pronostics ont été développés pour évaluer le risque, stratifier et prédire les résultats des patients subissant une chimiothérapie par induction, en fonction des caractéristiques du patient et de la maladie. Bien que les adultes d'un même âge chronologique varient considérablement en ce qui concerne la comorbidité, l'état fonctionnel, la santé émotionnelle, les performances cognitives, la polypharmacie, le soutien social et la présence de syndromes gériatriques, les décisions de traitement sont souvent fondées uniquement

sur l'âge chronologique. Il n'existe actuellement aucune règle d'or permettant d'évaluer la condition physique, l'inaptitude ou la fragilité. Chez les patients âgés, une évaluation gériatrique peut s'avérer utile pour évaluer les caractéristiques individuelles des patients de manière normalisée (Klepin, 2019) afin de mieux planifier le traitement individualisé.

Les patients et leurs partenaires doivent recevoir des conseils sur la fertilité et les options de conservation doivent être discutées avec tous les patients.

Maladie résiduelle mesurable

La maladie résiduelle mesurable (MRD, anciennement appelée maladie résiduelle minimale) fait référence à une maladie sous-microscopique. La MRD peut aider à prédire l'efficacité d'un traitement et à identifier les patients présentant un risque plus élevé de rechute, ce qui permet d'effectuer des traitements plus précoces ou supplémentaires. De plus en plus de données indiquent que la capacité à identifier les maladies résiduelles bien en deçà du seuil de 5 % basé sur la morphologie est importante pour définir la classification des risques (Schoorhuis, 2018).

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer la MRD, dont la cytométrie en flux multiparamétrique (MFC), la réaction quantitative en chaîne par polymérase en temps réel (RQ-PCR), le séquençage nouvelle génération (NGS) et la PCR numérique. La détection de la MRD est fortement corrélée au résultat clinique dans les cas de leucémie aiguë. Les tests de dépistage de la MRD peuvent être effectués à différents moments, dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aiguë en fonction de facteurs spécifiques de la maladie.

Diagnostic de la leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Présentation clinique et résultats physiques

Les résultats de laboratoire les plus courants au moment du diagnostic chez les patients présumés atteints d'une LAM sont énumérés dans le **tableau 4**.

Travail de diagnostic de LAM

Le diagnostic initial des patients présumés atteints d'une LAM consiste en un examen médical complet et un examen physique (Fig. 3). Les tests et procédures de laboratoire spécifiques couramment utilisés dans le bilan diagnostique sont expliqués dans la section « Aperçu des pratiques diagnostiques courantes » ci-dessus.

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Conformément à la classification de l'OMS 2016, un diagnostic de LAM est posé sur la base de la présence de $\geq 20\%$ de blastes dans la moelle osseuse ou le sang périphérique. Cependant, un diagnostic de LAM peut être établi avec moins de 20 % chez les patients présentant des anomalies cytogénétiques récurrentes, y compris t (15; 17), t (8; 21), t (16; 16) ou inv (16), soulignant ainsi l'importance de l'identification d'anomalies génétiques récurrentes spécifiques dans le diagnostic de la LAM (Arber, 2016; Döhner, 2017). Les résultats de l'examen diagnostique aident à définir la stratification des risques et à orienter la thérapie.

Tableau 4: Résultats de laboratoire courants lors du diagnostic de LAM

Feature	AML
Plaquettes	Faible dans > 90 % des cas
Anémie	Sévère dans > 90 % des cas
Numération leucocytaire	Élevée dans 60 % des cas Normale ou faible dans 40 % des cas
Numération leucocytaire différentielle	De nombreux myéloblastes
Lymphadénopathie	Présente occasionnellement
Splénomégalie	Dans 50 % des cas
Autres caractéristiques	SNC rarement impliqué

Source: Arber et coll. 2017

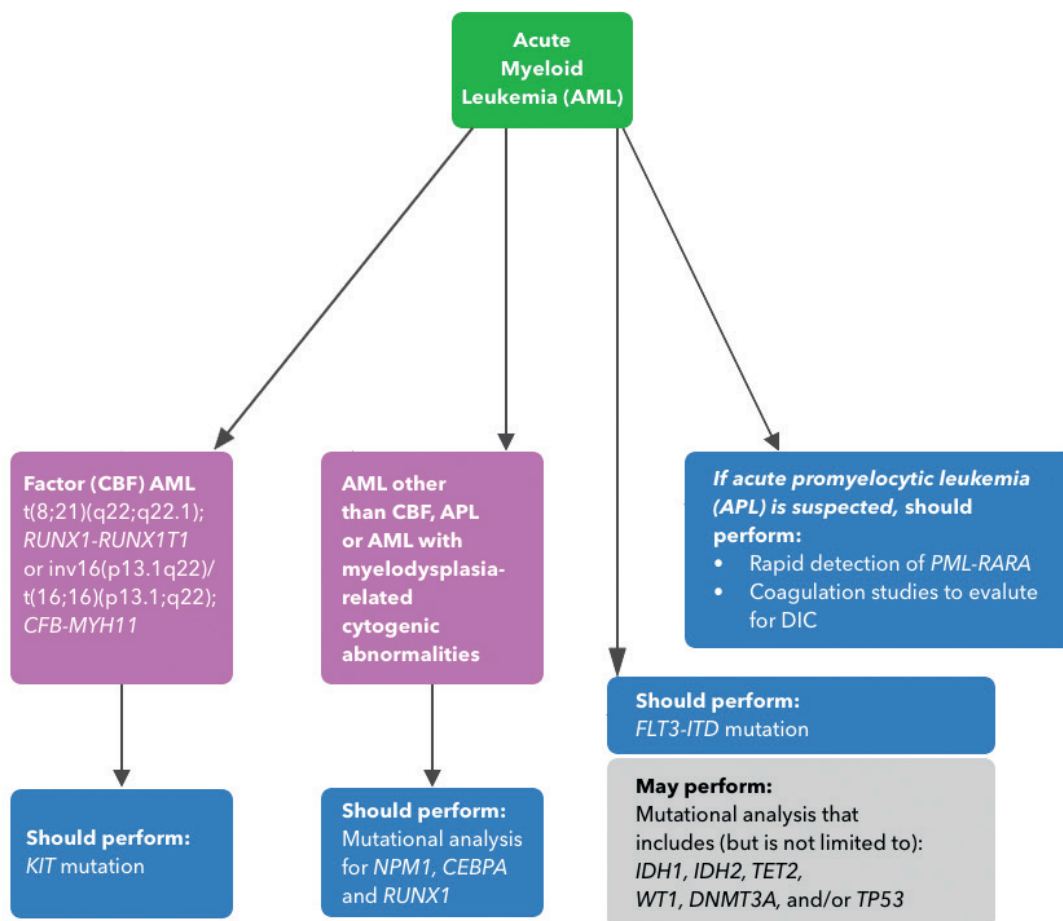


Figure 3. Diagnostic initial de la leucémie aiguë myéloïde

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Les tests de laboratoire fréquemment effectués pour diagnostiquer puis classer la LAM comprennent:

- Numération sanguine complète incluant plaquettes et un différentiel de numération leucocytaire, ainsi que le temps de prothrombine, le temps partiel de thromboplastine et l'activité fibrinogène
- Acide urique sérique et lactate déshydrogénase
- Biopsie du noyau de moelle osseuse et analyses par aspiration (y compris immunophénotypage et cytochimie)
- Analyses cytogénétiques de la moelle osseuse (caryotype, éventuellement hybridation in situ par fluorescence [FISH])
- Test de mutations génétiques dans C-kit, FLT3-ITD, FLT3TKD, NPM1, CEBPA, IDH1/IDH2, RUNX1, ASXL1 et TP53

Bien que l'implication du sang périphérique soit fréquente, l'infiltration d'organes (le plus souvent le cerveau et/ou le poumon) est rare dans les cas de LAM et observée le plus souvent chez les patients présentant un nombre élevé de blastes dans le sang (par exemple. > 50 000/ μ L) (Estey, 2018).

Schéma de classification pour LAM

La classification et la compréhension de la LAM sont passées de l'accent mis uniquement sur les caractéristiques morphologiques, la cytogénétique et les caractéristiques phénotypiques à l'accent mis davantage sur les anomalies génétiques moléculaires. La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la LAM en termes d'entités pathologiques

classées par sous-groupes cytogénétiques et génétiques moléculaires. Il est important de noter que la détection de ces anomalies génétiques (telles que les réorganisations chromosomiques et/ou les mutations génétiques) est cruciale dans les cas de LAM, et que ces entités distinctes ont des pronostics et des implications thérapeutiques différents. Au cours des dernières années, il y a eu de nombreuses percées dans la compréhension du paysage génomique de la LAM. Il y a aussi eu des progrès rapides dans l'identification des différents types de mutations et dans la compréhension de leur signification clinique; et dans de nombreux cas, on a assisté à la mise au point de thérapies spécifiques visant de telles anomalies. Les lignes directrices européennes 2017 de LeukemiaNet (ELN) pour le diagnostic et la prise en charge de la LAM chez les adultes recommandent le dépistage des mutations lors du diagnostic (Döhner, 2017). Les tests moléculaires de ces anomalies ont non seulement une valeur pronostique, mais peuvent aider à une approche plus individualisée de la prise en charge des patients.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a proposé un système de classification pour la leucémie aiguë, en partant du principe que la classification cliniquement significative utilise une combinaison de morphologie, de cytochimie, d'immunophénotype, de génétique et de caractéristiques cliniques pour définir les entités de maladies cliniquement significatives. Selon le système de classification de l'OMS, la LAM peut être divisée en trois grands groupes: un groupe génétiquement défini (LAM avec des anomalies génétiques récurrentes), un groupe biologiquement défini (LAM avec des changements liés au MDS ou LAM secondaire à un traitement antérieur) et un groupe basé sur la morphologie cellulaire et l'origine des lignées (LAM, LAM non précisée) (figure 4).

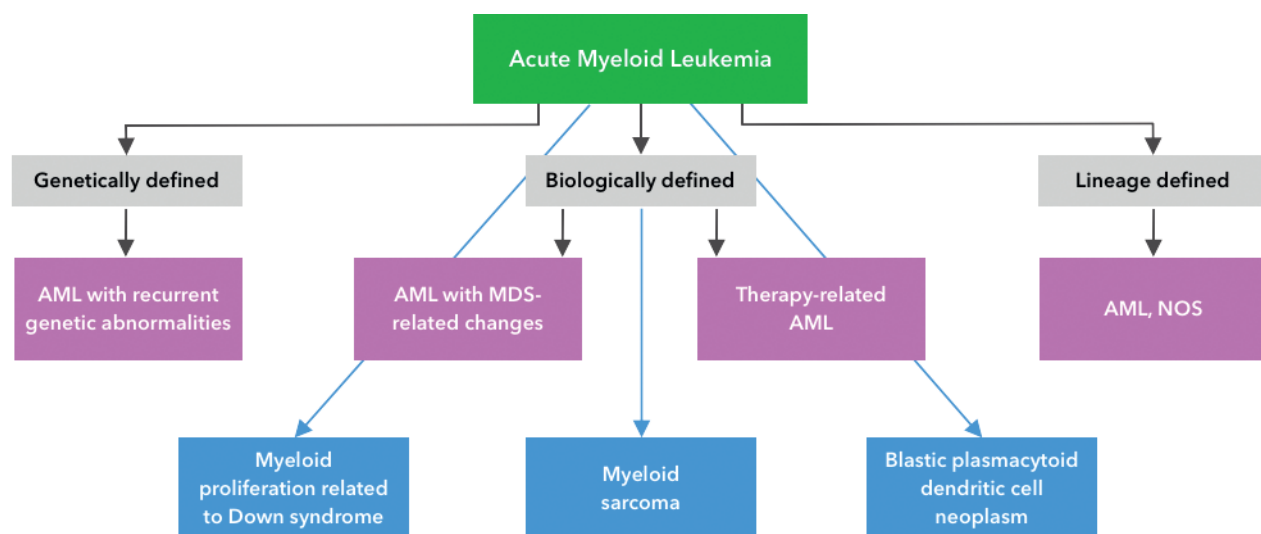


Figure 4: Principales catégories de LAM, sur la base de la classification de l'OMS (2008) (Adapté de: Singh 2018) LAM, leucémie aiguë myéloïde; syndrome myélodysplasique MDS; NSA, sans autre précision

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

En 2016, l'OMS a élargi la classification des anomalies génétiques récurrentes, qui identifie désormais sept sous-types de LAM présentant des anomalies cytogénétiques récurrentes (fig. 5).

LAM avec t (8; 21) (q22; q22), (AML1/ETO); LAM avec éosinophiles anormaux de la moelle osseuse et inv (16) (p13q22) ou t (16; 16) (p13) (q22), (CBFB/MYH11);
LPA avec PML/RARA;
LAM avec t (9; 11) (p21.3; q23.3), (MLLT3-KMT2A);
LAM avec t (6; 9) (p23; q34.1), (DEK-NUP214);
LAM avec inv (3) (q21.3q26.2) ou t (3; 3) (q21.3; q26.2), (GATA2, MECOM);
LAM (mégacaryoblastique) avec t (1; 22) (p13.3q133), (RBM15-MKL1),
LAM avec BCR-ABL1;
LAM avec mutation de NPM1;
LAM avec mutations bialléliques du CEBPA. LAM avec RUNX1 muté

Figure 5: LAM avec anomalies génétiques récurrentes (Arber 2016)

Avec une fréquence d'environ 30 %, la LAM avec mutation NPM1 représente le plus grand groupe d'anomalies génétiques (Bullinger, 2017). Les aberrations génomiques sous-jacentes à la LAM chez les patients âgés ont été moins bien caractérisées et il semble y avoir un changement vers des groupes génomiques plus défavorables avec l'âge croissant (Bullinger, 2017).

Facteurs de pronostic et stratification du risque dans la LAM

Une évaluation précise du pronostic est essentielle à la prise en charge de la leucémie aiguë. La stratification du risque permettra de déterminer le traitement le plus approprié, y compris pour prendre une décision concernant la transplantation de cellules souches. Certaines variables relatives aux patients et à la cytogénétique peuvent affecter le pronostic.

La présence de comorbidités et de plusieurs facteurs hôtes peut nuire aux résultats du traitement. Par exemple, les patients âgés de ≥ 60 à 65 ans sont plus sensibles aux complications du traitement (infections particulièrement graves) que les patients plus jeunes, ce qui contribue à un risque plus élevé de résultat défavorable. Des affections médicales préexistantes (telles que le diabète, les maladies coronariennes ou les maladies obstructives pulmonaires chroniques) peuvent contribuer à un risque faible. Parmi les autres facteurs de risque susceptibles d'influer sur le pronostic, mentionnons :

- Antécédents de tabagisme, traitement antérieur de chimiothérapie, exposition aux rayons X
- Affections auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, anémie hémolytique auto-immune, colite ulcéreuse)

- Anomalies caryotypes complexes (> 3)
- Caryotype monosomique (Fey, 2013)

Bien que l'information cytogénétique soit souvent inconnue lorsque le traitement est amorcé chez les patients atteints de LAM (cas de novo), le caryotype représente le facteur de pronostic le plus important pour prédire les taux de rémission, les risques de rechute et les résultats globaux de survie (NCCN 2019b). Par conséquent, le caryotypage complet et l'analyse cytogénétique FISH sont des procédures diagnostiques importantes dans les cas de LAM. D'après l'analyse rétrospective d'études plus vastes, 40 % à 50 % des patients atteints de LAM (cas de novo) ont un caryotype normal, ce qui est associé à un risque intermédiaire, mesuré en termes de résultats de survie.

L'European LeukeMiaNet (ELN) a établi un système de classification des risques génétiques à trois groupes pour la LAM (Döhner, 2017). Cette stratification classe le risque selon les catégories génétiques comme étant « favorable », « intermédiaire » et « négatif ». La stratification a été conçue à l'origine pour normaliser le signalement des anomalies génétiques, ainsi que pour établir une corrélation entre ces anomalies, les caractéristiques cliniques et les résultats de la LAM, afin de normaliser l'évaluation des risques.

Bien que les lésions génomiques contribuent fortement aux prédictions de survie sans événement et de SG en termes de LAM, les modèles utilisés pour prédire si un patient entrera en rémission ou en espérance de vie ne sont corrects que dans 75 % à 80 % des cas (Döhner, 2017). De plus, l'impact de nombreux marqueurs génétiques en matière de pronostic dépend du contexte : l'effet d'une anomalie donnée dépend de la présence ou de l'absence d'une autre (Döhner, 2017).

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA)

La LPA est un sous-type particulièrement agressif de LAM et représente environ 10 % des cas de LAM (NCCN 2019b). La LPA présente une morphologie et une présentation clinique distinctes qui peuvent être associées à une mortalité précoce élevée, due à une coagulopathie potentiellement mortelle. Alors que la LAM survient couramment chez les patients âgés de plus de 65 ans, la LPA a tendance à se produire à un plus jeune âge. La LPA peut être un cas de novo ou liée à la thérapie (NCCN 2019b). Certains des attributs rapportés de la LPA sont les suivants : l'âge moyen au moment du diagnostic est de 47 ans, avec une incidence plus élevée chez les femmes; la mutation unique t (15; 17) est la plus fréquente; le taux de rémission est d'environ 80 à 98 % (Platzbaker, 2017; Rashidi, 2013).

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Bilan diagnostique de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Présentation clinique et résultats physiques des cas de LAL

La présentation clinique de la LAL est généralement non spécifique et peut inclure la fatigue ou la léthargie, des symptômes constitutionnels (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, par exemple), une dyspnée, des étourdissements, des infections et des ecchymoses ou saignements faciles. Les résultats de laboratoire les plus courants au moment du diagnostic chez les patients présumés atteints de LAL sont énumérés au **tableau 5**.

Travail de diagnostic de LAM

Le diagnostic initial des patients présumés atteints de LAL consiste en un examen médical complet, accompagné d'un examen physique (Fig. 6). Les tests et procédures de laboratoire spécifiques couramment utilisés dans le bilan

Tableau 5 : Résultats de tests de laboratoire fréquents lors du diagnostic de la leucémie lymphoblastique aiguë

Caractéristique	LAL
Plaquettes	Faible dans > 80 % des cas
Anémie	Sévère dans > 90 % des cas
Numération leucocytaire	Élevé dans 50 % Normal ou faible à 50 %
Numération leucocytaire différentielle	De nombreux lymphoblastes
Lymphadénopathie	Généralement présente
Splénomégalie	Dans 60 % des cas
Autres caractéristiques	Sans prophylaxie, ISNC couramment impliqué

Numération leucocytaire, globules blancs; SNC, système nerveux central
Source : Arber et coll. 2017

diagnostique sont expliqués dans la section « Aperçu des pratiques diagnostiques courantes » ci-dessus.

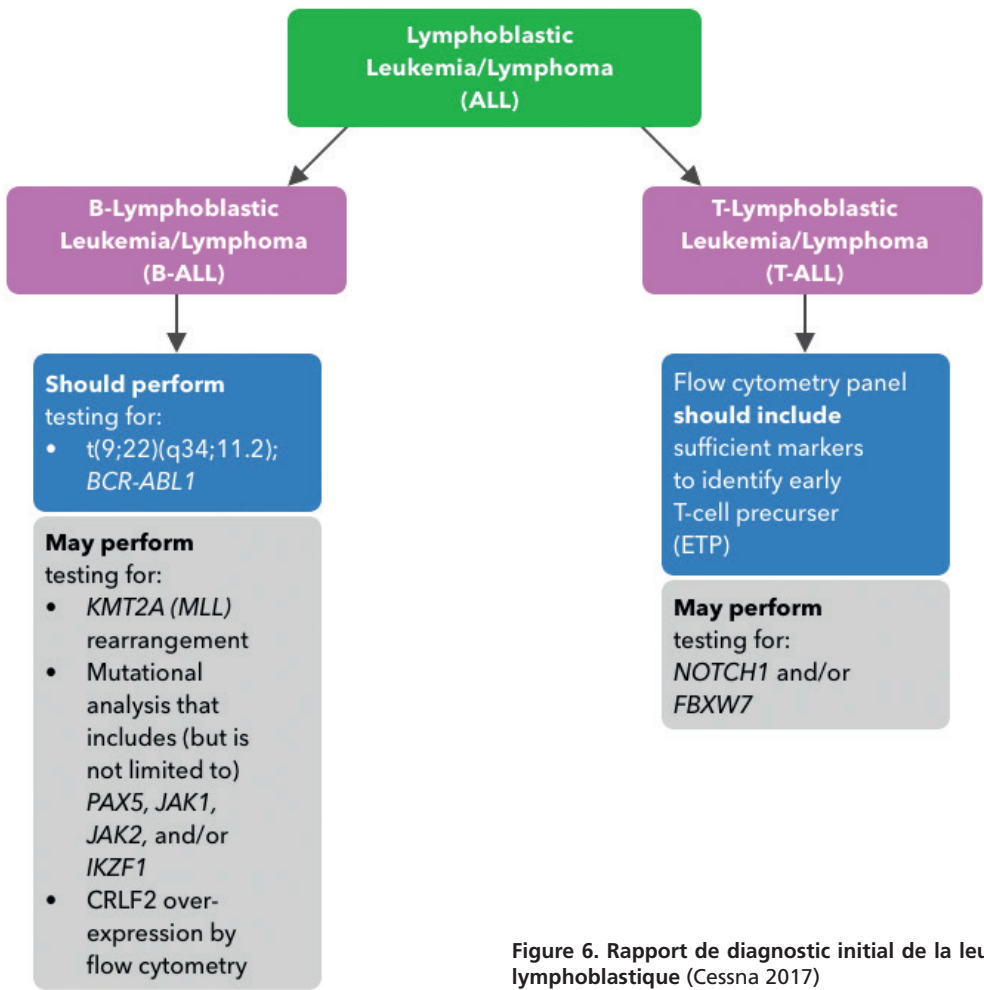


Figure 6. Rapport de diagnostic initial de la leucémie aiguë lymphoblastique (Cessna 2017)

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

Le diagnostic de LAL nécessite généralement la démonstration de lymphoblastes de moelle osseuse ≥ 20 % après examen des matériaux d'aspiration de la moelle osseuse et de biopsie (NCCN 2019a). La performance des procédures de diagnostic morphologique, immunophénotypique et moléculaire dans les cas de LAL sert à:

- Confirmer le diagnostic de LAL
- Distinguer le précurseur de la cellule B LAL de la cellule T LAL
- Distinguer la leucémie de Burkitt du précurseur de cellule B LAL
- Distinguer les chromosomes Philadelphia (Ph) positifs (Ph+) LAL à partir de Ph négatif (Ph-) LAL
- Réduire le temps nécessaire au lancement du traitement

En plus des examens initiaux recommandés pour la leucémie aiguë, les patients présumés atteints de LAL doivent également subir des tests de la fonction hépatique et rénale, un bilan de coagulation intravasculaire disséminé et un bilan de syndrome de lyse tumorale, une analyse d'urine et une recherche d'hépatite B/C, d'anticorps du VIH et du cytomégalovirus (CMV). Des études d'imagerie appropriées (scanner CT/IRM de la tête avec contraste, par exemple) doivent être envisagées pour détecter une maladie méningée, des chloromes ou des saignements du système nerveux central chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques au moment du diagnostic. Une évaluation approfondie de la preuve d'une infection active doit être effectuée. Les patientes de sexe féminin doivent subir un test de grossesse et tous les patients de sexe masculin doivent faire l'objet d'une recherche d'atteinte testiculaire de la maladie, y compris via une échographie scrotale telle qu'indiquée (l'atteinte testiculaire est fréquente dans les cas de LAL à cellules T). De plus, étant donné que de nombreux protocoles de traitement comprennent l'utilisation d'une anthracycline, un échocardiogramme ou un balayage cardiaque doit être envisagé au moment du diagnostic initial.

Schéma de classification pour les cas de LAL

La LAL peut se présenter sous forme de leucémie lorsque les **cellules néoplasiques** (lymphoblastes) impliquent du sang et de la moelle osseuse (≥ 25 % de blastes de moelle osseuse), ou sous forme de lymphome lorsque les blastes s'infiltrant principalement dans le tissu **extramédullaire**. Il existe de nombreux types de LAL, différenciés en fonction des caractéristiques des lymphoblastes. Le LeukeMiaNet européen a développé une classification LAL qui s'appuie

sur l'immunophénotype des lymphoblastes lorsqu'il est analysé au moyen d'une cytométrie de flux. Environ 75 % de cas de LAL chez les adultes sont des sous-types de lignées de cellules B. Les 25 % restants comprennent la lignée de cellules LAL T.

Par conséquent, la LAL peut être divisée en deux groupes principaux et en deux sous-groupes. Les deux principaux groupes sont les suivants:

Cellules B LAL (LAL B): présence de marqueurs caractéristiques des lymphocytes B normaux à la surface des cellules

Lymphocytes LAL (LAL T): présence de marqueurs caractéristiques des lymphocytes T à la surface des cellules.

Ces deux sous-groupes de LAL sont clairement différenciés des autres types par leurs caractéristiques; le traitement de ces formes de LAL est très différent des autres types.

LAL avec chromosome Philadelphia (LAL Ph): type de LAL dans lequel il y a un échange de gènes entre les chromosomes 9 et 22 (Fig. 8). C'est l'altération ou la translocation la plus fréquente des chromosomes dans les cas de LAL. elle conduit à la production de protéines anormales, qui sont impliquées dans le développement de LAL Ph. La LAL Ph se rencontre plus fréquemment chez les personnes âgées; la réponse à la chimiothérapie conventionnelle est faible, bien que les nouveaux traitements aient amélioré le pronostic (**voir le module 4**).

LAL de Burkitt: type de LAL dans lequel il y a une altération entre les chromosomes 8 et 14. Aussi appelé LAL B mature, ce sous-type a une incidence de < 5 % de tous les cas de LAL. Dans les cas de LAL B mature, on constate une bonne réponse à la chimiothérapie.

Type et sous-type	Fréquence chez les adultes
Cellules LAL B • Pro-B ou pré-B • Communes • Pré-B • Mature B	20% 40% 10% 5%
Cellule LAL T • Pro-T • Pré-T • Thymique corticale	25%

Source: LeukeMiaNet européen. Disponible à l'adresse suivante: <https://www.leukemia-net.org/Content/Patients/Leukemias/ALL/E4417/InfoboxContent4418/ALL.pdf>. Consulté en juillet 2019

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

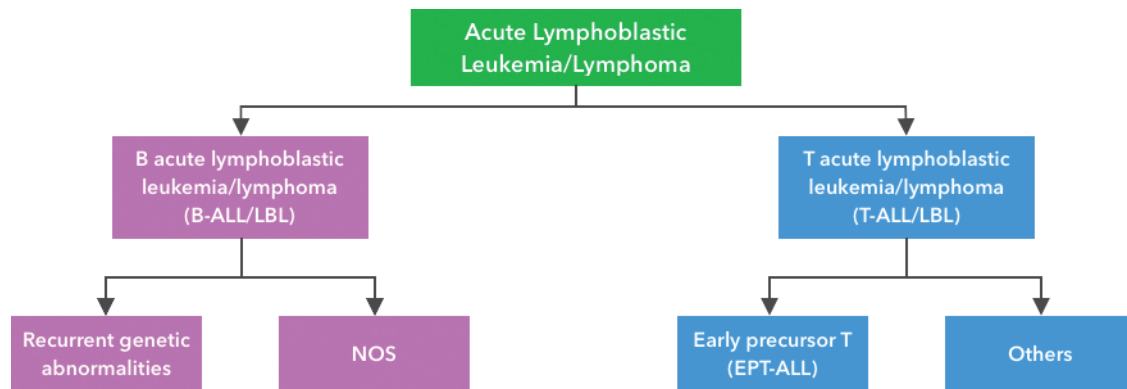


Figure 7. Vue d'ensemble de la classification de la leucémie aiguë lymphoblastique (Adapté de: Singh 2018) EPT-ALL, early precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia; LBL, lymphoblastic lymphoma; NOS (non mentionné ailleurs)

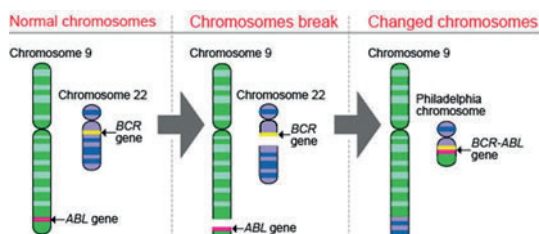


Figure 8. Philadelphia chromosome. The Philadelphia chromosome is formed by a translocation between parts of chromosomes 9 and 22 and contains the abnormal BCR-ABL1 fusion gene.

Facteurs de pronostic et stratification du risque dans les cas de LAL

Divers facteurs liés à la maladie et propres au patient peuvent avoir une signification en termes de pronostic chez les patients atteints de LAL. Bien que des facteurs tels que l'avancée en âge, un nombre initial de globules blancs plus élevé et une implication du SNC soient considérés comme des facteurs de pronostic significatifs sur le plan clinique (NCCN 2019 a; Terwilliger, 2017), la présence du chromosome Philadelphia, t (9; 22), est le facteur de risque le plus important.

- Âge: les patients âgés de plus de 60 ans ont des résultats particulièrement médiocres
- Présence de métastases au cerveau ou à la moelle épinière
- Présence de changements dans les gènes, y compris le chromosome Philadelphia (LAL Ph), une translocation entre les chromosomes 4 et 11, une translocation

impliquant le chromosome 14, une amplification d'une partie du chromosome 21, < 44 chromosomes (hypodiploïdie), ≥ 5 changements chromosomiques (caryotype complexe)

- numération leucocytaire élevée au diagnostic ($> 30 \times 10^9$ pour cellules B LAL ou $> 100 \times 10^9$ pour cellules T LAL)
- Traitement antérieur ou récurrence de la maladie

Bien que le bilan diagnostique identifie certains sous-ensembles à risque élevé, le pronostic individuel, cependant, est très affiné par les dynamiques de réponse. Par exemple, les patients ne présentant aucun facteur de risque sont définis comme présentant un risque standard. L'avancée en âge, la tolérance réduite aux traitements et une numération leucocytaire plus élevée lors de la présentation sont universellement reconnus comme des variables de risque indépendantes qui prédisent un taux de rémission complète inférieur et une durée de rémission complète plus courte (Hoelzer, 2016). La cinétique de la réponse au traitement précoce est également bien reconnue et de plus en plus utilisée pour l'information de pronostic.

L'importance de la stratification des risques pour identifier un traitement approprié et aider à prédire la réponse au traitement met en évidence la nécessité d'une approche diagnostique rapide, mais complète dans les cas de LAL.

Les taux de guérison et les résultats de survie dans les cas de LAL se sont améliorés au cours des dernières décennies. Cela est en grande partie dû à l'incorporation de protocoles de traitement pédiatrique au sein de la population adulte, aux progrès réalisés en matière de compréhension de la génétique moléculaire et de la pathogenèse de la maladie, à l'incorporation d'une thérapie adaptée au risque, à l'avènement de nouveaux

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

agents ciblés et à l'utilisation de la transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques. La survie relative sur cinq ans est de 35 % pour les cas de LAL (American Cancer Society, 2019). Compte tenu du mauvais pronostic associé à la LAL Ph et de la grande disponibilité d'agents ciblant spécifiquement la kinase BCR-ABL, la stratification initiale du risque pour tous les patients s'appuie sur la présence ou l'absence de la translocation chromosomique t(9; 22) et/ou de la protéine de fusion BCR-ABL.

La LAL chez les adolescents et les jeunes adultes (AYA)

Dans les cas de LAL, les patients adultes sont définis comme étant âgés de ≥ 40 ans; les adolescents et les jeunes adultes (AYA) sont généralement définis comme étant âgés de 15 à 39 ans. La survie globale sur 5 ans de la catégorie AYA s'est améliorée pour les cas de LAL. Les données de la base de données SEER, par exemple, montrent un taux de survie globale de 61 % parmi cette population. Les taux de guérison de la population AYA restent inférieurs à ceux des enfants, bien que des améliorations substantielles aient été constatées avec l'adoption récente de schémas de traitement pédiatrique. À cet égard, les patients AYA représentent une population unique, parce qu'ils peuvent recevoir un traitement qui s'appuie sur un protocole pédiatrique ou adulte, selon les pratiques locales. Les données suggèrent que les patients AYA âgés de 15 à 21 ans traités selon un protocole pédiatrique ont connu une amélioration considérable de la survie sans événement (EFS) par rapport aux patients du même âge traités selon des protocoles LAL pour adultes. Cependant, par rapport aux enfants, les patients AYA présentent une fréquence plus faible d'anomalies chromosomiques ou cytogénétiques favorables, telles que l'hyperdiploïdie ou l'ETV6-RUNX1, et une plus grande incidence de cytogénétique à risque faible, y compris la LAL Ph-positive, l'hypodiploïdie et le caryotype complexe, et une incidence plus élevée d'ETP-LAL (NCCN 2019a).

Perspectives de la leucémie aiguë

Les banques de données de connaissances fondées sur la génomique et les modèles de prévision des résultats deviendront des outils précieux pour identifier les gènes liés aux maladies. L'utilisation de nouvelles informations génétiques pour éclairer la pratique clinique constitue un domaine de recherche actif. Compte tenu de l'énorme hétérogénéité génomique de la maladie, des études portant sur plusieurs milliers de patients seront probablement nécessaires pour saisir l'importance clinique de l'architecture génétique complexe et pour déterminer comment le profilage mutationnel peut être utilisé pour guider la prise de décisions cliniques. Bien que les nouvelles approches thérapeutiques ciblées soient prometteuses pour améliorer les résultats des patients, il est important que les systèmes de prévision des résultats fondés sur la génomique demeurent souples et adaptables pour tenir compte des progrès du traitement et des changements dans la surveillance des maladies (Bullinger, 2017).

Le champ des possibilités technologiques permettant de mesurer plus précisément la MRD est également en expansion rapide et a commencé à offrir la possibilité de saisir l'hétérogénéité de la leucémie au niveau d'une seule cellule.

Les progrès de la médecine, de la pharmacogénomique et de la technologie permettront d'optimiser le traitement en se concentrant sur le maquillage génétique et la croissance tumorale afin de personnaliser les choix de traitement.

Module II: Pose d'un diagnostic de leucémie aiguë en tant que base de décisions relatives au traitement

References

- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al. Initial diagnostic workup of acute Leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:1342-1393
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391–2405
- Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid Leukemia diagnosis and pathways. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:934-946
- Cessna MH, Wang SA. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia. American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Reference.aspx#a3>. Accessed July 2019
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Duncan DL, Montgomery ND, Foster MC, Zeidner J. Clinical Manifestations of Acute Leukemia. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Estey EH. Acute myeloid Leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2018; 93:1267-1291
- Fey MF, Buske C, et al. Acute myeloblastic leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24 (Supplement 6): vi138-vi143
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v69-v82
- Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid Leukemia: new perspectives on an old debate. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2019: 39:421-432
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019a). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid Leukemia who are ineligible for intensive therapies. *Frontiers in Oncology*. 2015; <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00280>
- Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic Leukemia: a systematic review. *Med Oncol* 2013;30:625.
- Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNew MRD Working Party. *Blood* 2018; 131:1275-1291
- Singh ZN, Chen QC. Pathology, Classification, and Methodologies. In *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Ed Emadi A, Karp JE. NY: demosMedical 2018
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7(6):e577
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951

En bref

- Une meilleure connaissance de l'état de mutation prétraitement de divers gènes a permis un traitement ciblé chez certains patients; le traitement est maintenant hautement individualisé
- Les mesures physiologiques, plutôt que l'âge chronologique, sont probablement de meilleurs prédicteurs de la tolérance à la chimiothérapie
- Le traitement d'induction standard est connu sous le nom de 7 + 3 et est un schéma à base d'anthracycline et de cytarabine; le but du traitement est d'éliminer toutes les cellules de leucémie détectables et de rétablir l'hématopoïèse normale.
- La leucémie myéloïde aiguë touche principalement les personnes âgées et, bien que le pronostic général soit relativement faible pour cette population, la majorité des patients bénéficient d'un traitement
- La principale raison pour laquelle les patients ne sont pas guéris est la résistance au traitement, qui se manifeste souvent par une rechute de rémission, plutôt que par la mortalité liée au traitement, dont l'incidence diminue
- La leucémie promyélocytaire aiguë peut engager le pronostic vital; avant même qu'un diagnostic ne soit établi, un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et des mesures de lutte contre la coagulopathie doivent être prises.

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

A. Introduction¹

1. Aperçu des stratégies de traitement
2. Prise en compte des facteurs liés au patient au moment de décider du traitement
3. Prise en compte des facteurs liés à la maladie au moment de décider du traitement

B. Thérapie par induction

C. Thérapie intensive post-rémission

1. Consolidation intensive conventionnelle
2. Chimiothérapie intensive suivie d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques
3. Conditionnement suivi d'une transplantation de cellules souches allogéniques
 - a. Conditionnement myéloablatif versus conditionnement d'intensité réduite
4. Maladie résiduelle mesurable

D. Traitement de la rechute et de la maladie réfractaire primaire

E. Stratégies de traitement pour les patients âgés en bonne santé

F. Stratégies de traitement pour les patients âgés médicalement inaptes. Nouvelles approches de traitement de la LAM: Immunothérapie

H. Stratégies de traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire

1. Prise en charge de la coagulopathie
2. Prise en charge de l'hyperleucocytose
3. Traitement initial de la leucémie aiguë promyélocytaire

I. Traitement de la leucémie myéloïde aiguë liée au traitement

J. Soins de soutien

K. Gestion des crises précoces

1. Syndrome de lyse tumorale
2. Hyperleucocytose, leucostase
3. Neutropénie fébrile

L. Incidences sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans la LAM

Références

Appendix 1: Critères de réponse en AML

Appendix 2: Étapes impliquées dans la transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques (HCT)

Ressources

¹ Étant donné que de nouveaux agents sont constamment mis au point et évalués en vue de leur utilisation dans la lutte contre la LAM, les options de traitement changent rapidement. Les informations contenues dans ce module seront régulièrement mises à jour pour tenir compte de ces évolutions.

Introduction: Stratégies de traitement de la leucémie myéloïde aiguë

La stratégie générale de traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LAM) n'a pas changé de façon substantielle depuis plus de 40 ans. Autrement dit, la thérapie est basée sur une évaluation initiale de l'aptitude médicale globale afin de déterminer si un patient est un candidat approprié pour une chimiothérapie intensive (Stone 2019). Il est recommandé de traiter les patients atteints de LAM dans des centres expérimentés dans la prise en charge complète de ces patients dans un contexte où une infrastructure multidisciplinaire est en place (Fey 2013). Dans la mesure du possible, le traitement doit être aussi intensif que possible (en tenant compte de la tolérance individuelle du patient) et doit être conçu pour assurer une guérison de la LAM. Il y a 2 phases de traitement: l'induction et la thérapie post-rémission intensive. Même si tous les patients doivent recevoir des soins de soutien, un traitement moins intensif axé sur l'atténuation des symptômes peut constituer une option de traitement appropriée pour certains patients.

Les facteurs liés à la maladie et au patient sont pris en considération lors du processus de décision du traitement. En raison de l'intensité du traitement et des effets secondaires myélosuppresseurs des agents de chimiothérapie utilisés pour traiter la LAM, les patients doivent être évalués pour rechercher la présence d'une infection active avant le début du traitement. Cette évaluation comprend généralement un examen clinique minutieux ainsi que des techniques supplémentaires permettant d'identifier la présence d'une infection, comme des analyses tomographiques calculées de la poitrine et de l'abdomen et l'imagerie radiologique des dents et des mâchoires pour identifier les granulomes et les caries racinaires dentaires. La préparation pour un traitement intensif comprend également souvent l'insertion d'un cathéter veineux central. La collaboration d'une équipe multidisciplinaire est essentielle pour garantir non seulement des résultats cliniques optimaux, mais aussi une qualité de vie optimale pour le patient atteint de LAM.

Prise en compte des facteurs liés au patient

Les divers facteurs de risque liés au patient pouvant influencer sur les décisions de traitement sont abordés dans le **module 2** [voir Facteurs pronostiques et stratification des risques dans la LAM]. L'âge de 60 à 65 ans représente un point de divergence thérapeutique pour les recommandations de traitement du NCCN et de l'ELN. Mais ce qui est plus important que l'âge chronologique, il faut tenir compte de la présence de comorbidités, des souhaits des patients et de la disponibilité des systèmes de soutien social lors de la planification du traitement. Parmi les autres facteurs

à évaluer lors de l'examen des options de traitement, mentionnons:

- Fonction cognitive
- Polypharmacie
- Statut fonctionnel
- Statut nutritionnel
- Santé mentale/présence de dépression

L'aptitude médicale à tolérer la chimiothérapie intensive peut être estimée de façon relativement précise à l'aide d'outils d'évaluation multiparamétrique; cette information devrait servir de base à l'affectation d'un traitement intensif ou moins intensif. La détermination de l'aptitude à un traitement intensif ne doit pas être fondée sur un seul facteur (comme l'âge), mais sur une combinaison de facteurs, pour optimiser l'exactitude prédictive (Walter 2015). Chez les patients âgés en particulier, l'utilisation d'outils d'évaluation gériatrique complets et validés qui mettent l'accent sur la fonction cognitive et physique peut aider à prédire la tolérabilité du traitement et à améliorer la prédiction de la survie (Klepin, 2013).

Le pronostic chez les patients diagnostiqués vers l'âge de 65 ans est plus sombre que chez les patients plus jeunes. L'âge plus avancé s'accompagne souvent de fragilité, d'une faible réserve fonctionnelle et de comorbidités, qui affectent négativement la tolérance des modalités de traitement intensif.

Le début rapide d'un traitement spécifique contre la LAM est essentiel pour améliorer l'espérance de vie. Malgré cette situation, seulement 40 % des patients âgés reçoivent un traitement spécifique contre la LAM dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic aux États-Unis, selon les données de Seer-Medicare (Medeiros 2015). Cependant, un résultat favorable dépend de l'administration d'un traitement efficace et le risque par rapport aux avantages de soumettre un patient à une chimiothérapie intensive doit être évalué en fonction non seulement de la toxicité prévue du schéma, mais aussi de la probabilité de réponse (Almeida 2016). À cet égard, il existe des preuves à l'appui du fait que les patients traités par des schémas de faible intensité vivent plus longtemps que ceux qui reçoivent des mesures de soutien seulement (Dombret, 2015; Kantarjian, 2012).

Prise en compte des facteurs liés à la maladie

Les facteurs de risque moléculaires et génétiques susceptibles d'influer sur les décisions de traitement sont discutés dans le **module 2** [voir Facteurs pronostiques et stratification des risques dans la LAM]. Les anomalies génétiques sont de puissants facteurs pronostiques dans la LAM. Les mutations RUNX1 identifient les patients présentant un mauvais pronostic. De même, les mutations ASXL1 sont également associées à une survie inférieure.

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

L'impact pronostique de nombreux marqueurs dépend du contexte et l'effet d'une anomalie donnée dépend de la présence ou de l'absence d'une autre. Par exemple, une mutation NPM1 ne transmet un pronostic « favorable » qu'en l'absence de FLT3-ITD, alors que les mutations dans ASXL1 et RUNX1 confèrent un pronostic particulièrement sombre (Döhner, 2017).

Thérapie par induction

La pierre angulaire de la thérapie d'induction est un schéma à base d'anthracycline (daunorubicine ou idarubicine) et de cytarabine (cytosine arabinoside, Ara-C), associé à de graves maladies de la moelle osseuse et gastro-intestinales. Ce traitement d'induction standard est connu sous le nom de 7 + 3 et le but du traitement est

d'éliminer toutes les cellules de leucémie détectables et de rétablir l'hématopoïèse normale (tableau 1). Le stade d'induction du traitement n'est pas toujours couronné de succès et peut devoir être répété avant le début d'un traitement post-rémission intensif. Il est important que les patients complètent l'induction dans un état qui leur permet de tolérer des traitements plus intensifs pendant la consolidation afin de parvenir à un contrôle durable de la maladie: sans traitement post-rémission, la rechute survient habituellement dans les 6 à 9 mois (NCCN 2019). Bien que les anomalies cytogénétiques et moléculaires soient les indicateurs pronostiques les plus significatifs,

l'incapacité d'obtenir une rémission après un cycle de traitement par induction, ou encore une charge tumorale élevée (définie comme une numération dans le sang blanc $\geq 40\,000/\text{mL}$), sont des facteurs de faible probabilité de rémission à long terme (NCCN 2019).

Tableau 1: Schémas thérapeutiques conventionnels sélectionnés pour la LAM

Patients admissibles à une chimiothérapie intensive	
Thérapie d'induction *, †, ‡	
tous âges: 7 + 3	3 jours d'anthracycline IV: daunorubicine au moins 60 mg/m ² ; idarubicine 12 mg/m ² ; ou mitoxantrone 12 mg/m ² et 7 j de cytarabine en perfusion continue (100-200 mg/m ²)
Thérapie de consolidation ‡, §	
Patients plus jeunes (18-60/65 ans) Génétique à risque favorable	2-4 cycles d'IDAC (1000-1500 mg/m ² IV; ou 1000-1500 mg/m ² IV HCT allogénique
Génétique à risque intermédiaire	2-4 cycles d'IDAC (1000-1500 mg/m ² IV; ou 1000-1500 mg/m ² IV; ou
Génétique à risque défavorable	Thérapie à haute dose et HCT autologue HCT allogénique
Patients plus âgés (> 60/65 ans) Génétique à risque favorable	2-3 cycles d'IDAC (500-1000 mg/m ² IV; ou 500-1000 mg/m ² IV
Génétique à risque intermédiaire	Aucune valeur établie du traitement intensif de consolidation; envisager l'HCT allogénique chez les patients, ou un traitement expérimental
Patients non admissibles à une chimiothérapie intensive	
Azacitidine ¶	75 mg/m ² , SC, q4 wk, jusqu'à une progression
Décitabine #	20 mg/m ² , IV, q4 wk, jusqu'à une progression
Cytarabine à faible dose **	Cytarabine à faible dose (20 mg SC, q4 wk; jusqu'à une progression); non recommandée chez les patients présentant une génétique à risque défavorable
Les meilleurs soins de soutien Venetoclax + HMA (Azacitidine ou décitabine) Venetoclax + LD-ARAC	Hydroxyurée; pour les patients qui ne peuvent tolérer aucun traitement antileucémique, ou qui ne souhaitent aucune thérapie
Les schémas de récupération chez les patients ne répondant pas à la première induction ou présentant une rechute et étant candidats à un traitement intensif	
IDAC †† (avec ou sans anthracycline)	IDAC (1000-1500 mg/m ² IV [500-1000 mg/m ² chez les patients >60 ans]; ou 1000-1500 mg/m ² IV [500-1000 mg/m ² chez les patients >60 ans]); avec ou sans daunorubicine 45-60 mg/m ² , IV; idarubicine 8-10 mg/m ² , IV, ou mitoxantrone 8-10 mg/m ² , IV

Tableau 1: Schémas thérapeutiques conventionnels sélectionnés pour la LAM

FLAG-IDA ‡‡	Fludarabine 30 mg/m ² IV; cytarabine 1500-2000 mg/m ² IV à partir de 4 h après la perfusion de fludarabine; idarubicine 10 mg/m ² IV; G-CSF 5 mg/kg, SC; G-CSF supplémentaire peut être administré à partir de 7 jours après la fin de la chimiothérapie jusqu'à ce que la numération leucocytaire soit >500/UL Envisager une réduction de la dose chez les patients >60 ans: fludarabine 20 mg/m ² ; cytarabine 500-1000 mg/m ² ; idarubicine 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m ² ; etoposide 100 mg/m ² ; cytarabine 1000 mg/m ²
HCT allogénique	Envisager une transplantation chez les patients atteints d'une maladie réfractaire primaire, chez les patients en deuxième CR ou présentant une cytoréduction majeure, mais encore active après un traitement de récupération. Envisager une deuxième transplantation dans certaines conditions (voir « Traitement de récupération »). Effectuer un typage HLA précoce.

FLAG, Fludarabine, Arabinofuranosyl cytidine, G-CSF; FLAG-AMSA, FLAG + amsacrine; FLAG-MITO, FLAG + mitoxantrone; q, tous; HCT, transplantation de cellules hématopoïétiques; IDAC, dose intermédiaire ARA-C; SC, sous-cutanée; y, année

* Les schémas contenant des doses plus élevées de cytarabine sont généralement considérés comme la meilleure option pour les patients ne répondant pas à un premier cycle de 7 + 3 (voir schémas courants de récupération)

† Les patients plus âgés (généralement > 65 ans) et les patients présentant une génétique défavorable sont moins susceptibles de répondre à un traitement d'induction conventionnel et peuvent recevoir des agents hypométhylants ou un traitement expérimental

‡ Les patients, au moins âgés de 18 à 60 ans, présentant une LAM nouvellement diagnostiquée et activant des mutations FLT3, peuvent être considérés comme recevant un traitement supplémentaire par la midostaurine (après chimiothérapie)

§ Les résultats de l'évaluation de la MRD doivent être pris en compte pour choisir la thérapie de consolidation appropriée

¶ Approuvé par la FDA et l'EMA pour les patients non admissibles à l'HCT avec des blastes de 20 à 30 % et une dysplasie multilignée; en outre, approuvé par l'EMA pour les patients non admissibles à l'HCT allogénique avec des blastes de moelle plus de 30 %

Approuvé par l'EMA pour les patients présentant une LAM de novo ou secondaire nouvellement diagnostiquée, qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie d'induction standard

** 20 mg/m² SC utilisée dans certains pays

†† Les résultats des essais cliniques indiquent que les doses > 1500 mg/m² sont supérieures au plateau de l'effet thérapeutique maximal; l'IDAC mono-agent ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une récurrence dans les 6 mois suivants la consolidation avec des doses plus élevées de cytarabine

‡‡ L'idarubicine peut être remplacée par la mitoxantrone 10 mg/m² IV (FLAG-MITO) ou par l'amsacrine 100 mg/m² (FLAG-AMSA)

Adapté de: Döhner, 2017

Thérapie intensive post-rémission

Le traitement post-rémission est justifié une fois qu'un patient a atteint une rémission clinique et hématologique (voir l'annexe 1). Le but de cette phase thérapeutique est de supprimer les cellules de leucémie restantes et non détectées et de prévenir les rechutes. Cette phase de traitement implique une chimiothérapie intensive et à forte dose suivie d'un HCT autologue ou allogénique (Fig. 1). La phase post-rémission du traitement dure souvent plusieurs mois. À l'heure actuelle, la chimiothérapie d'entretien ne fait pas partie du traitement standard contre la LAM en raison de l'absence de preuves convaincantes d'avantages.

Consolidation intensive conventionnelle

Les schémas de consolidation comprennent généralement la cytarabine mono-agent à fortes doses avec ou sans chimiothérapie multiagent. Le plus souvent, jusqu'à

4 cycles de cytarabine à forte dose (2000 à 3000 mg/m²) sont administrés, bien qu'il n'existe aucune preuve convaincante que les doses élevées sont plus efficaces que les doses intermédiaires (1000 à 1500 mg/m²) (Döhner, 2017). La pratique diffère dans le nombre de cycles de traitement post-rémission requis.

Chimiothérapie intensive suivie d'une transplantation autologue de cellules hématopoïétiques

Un cycle de chimiothérapie intensive (myéloablatif) suivi d'un HCT autologue utilisant des cellules CD34+ du sang périphérique offre un traitement condensé (Döhner, 2017). Selon des analyses rétrospectives, le HCT autologue conduit à une meilleure survie sans événement et à une meilleure survie sans rechute que la chimiothérapie, un effet qui se manifeste principalement dans les maladies à risque favorable et intermédiaire (Döhner, 2017).

Conditionnement suivi d'une transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques

Un Allo HCT d'un frère ou d'une sœur assorti(e) ou d'un donneur non parent est couramment pratiqué dans la LAM lors de la première rémission. L'utilisation de donneurs non assortis ainsi que d'options de sang de cordon et de transplantation haplo-identique permet désormais de trouver un donneur pour la plupart des patients. La décision d'effectuer un HCT allogénique (Allo-HCT) est fondée sur le rapport risque/bénéfice (mortalité sans rechute et morbidité par rapport à réduction du risque de rechute), qui est basé sur les caractéristiques génétiques cytogénétiques et moléculaires ainsi que sur les facteurs liés au patient, au donneur et à la transplantation. Généralement, l'allo-HCT est recommandé lorsque l'incidence des rechutes sans greffe devrait être supérieure à 35 % à 40 % (Döhner, 2017). La surveillance des maladies résiduelles mesurables (MRD; parfois appelée maladie résiduelle minimale) sert de guide pour les décisions de traitement (voir l'annexe 2).

Conditionnement myéloablatif versus conditionnement d'intensité réduite

Les schémas de conditionnement myéloablatifs ne permettent pas une récupération autologue et nécessitent un soutien de cellules souches. Un conditionnement d'intensité réduite peut être plus approprié pour les patients plus âgés ou pour les patients présentant des comorbidités significatives. Cette option de traitement repose sur un effet greffe contre leucémie, médié par les lymphocytes T des donneurs injectés, plutôt que sur l'effet cytoréducteur du conditionnement myéloablatif (Wall, 2017). La disponibilité des schémas de conditionnement non myéloablatifs ou à intensité réduite signifie que les patients âgés, dans certains cas jusqu'à l'âge de 75 ans, peuvent être transplantés alors que la dose d'irradiation corporelle totale ou d'agent alkylant est généralement réduite d'au moins 30 % par rapport à un schéma ablatif (Cornelissen, 2016). Deux schémas couramment utilisés pour le conditionnement d'intensité réduite sont la busulfan/fludarabine et la fludarabine/irradiation à faible dose du corps total. Le premier est plus intensif ou plus myéloablatif et est souvent utilisé chez les patients plus jeunes, les patients en bonne santé et le second chez les patients âgés ou ceux présentant des comorbidités sévères. Les schémas de conditionnement myéloablatifs combinent souvent le cyclophosphamide avec l'irradiation corporelle totale ou un schéma busulfan plus cyclophosphamide.

L'épuisement partiel ou complet des lymphocytes T et le cyclophosphamide post-greffe peuvent réduire les risques de maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (MVG). Le plus grand défi, cependant, reste la prévention de la rechute post-transplantation, pour laquelle divers traitements sont testés.

Maladie résiduelle mesurable

La rémission complète, telle que définie par des critères morphologiques conventionnels, est un état hautement hétérogène avec un large éventail de charges résiduelles de leucémie. Dans cette optique, de nombreux patients en rémission complète ont en fait une maladie résiduelle qui entraînera une rechute cliniquement évidente si un traitement supplémentaire n'est pas administré. Par conséquent, la évaluation de MRD sera souvent effectuée:

- 1) À des moments précoces tels que la suite de traitements d'induction et de consolidation pour évaluer l'état de rémission et déterminer la cinétique de la réponse à la maladie
- 2) Séquentiellement au-delà de la consolidation pour détecter une rechute morphologique imminente (Döhner, 2017).

[Voir le module 2 pour plus d'informations sur la MRD]

Traitement de la rechute et de la maladie réfractaire primaire

Le risque de rechute après un traitement par induction est considérable et est fortement influencé par l'âge et le sous-type génétique. Les décisions concernant le traitement des patients souffrant de rechute ou d'une maladie réfractaire nécessitent un examen attentif du risque par rapport aux avantages d'un traitement ultérieur, et il n'existe pas de schéma de récupération spécifique dont l'efficacité a été prouvée pour ces patients. L'inscription à un essai clinique devrait être la priorité pour ces patients dans la mesure du possible. Les options thérapeutiques sont décrites dans le tableau 1.

Parmi les approches, surtout chez les jeunes adultes (16-49 ans) sans antécédents d'HCT, figure la thérapie de sauvetage intensive suivie de l'allo-HCT. En présence d'une maladie active, il peut y avoir des avantages à l'allo-HCT. D'autres options comprennent une courte durée de chimiothérapie (fludarabine, cytarabine et amsacrine [FLAMSA]) immédiatement avant la chimiothérapie à intensité réduite et l'allo-HCT (Döhner, 2019).

Les résultats pour les patients qui rechutent après Allo-HCT au cours d'une première ou deuxième rémission complète sont particulièrement faibles. Aucun algorithme de traitement n'a été établi pour le traitement des personnes âgées présentant une LAM avec rechute ou réfractaire.

Des options de traitement efficaces font défaut chez les patients qui ne sont pas en mesure de tolérer une chimiothérapie intensive de récupération. Parmi les possibilités, citons l'azacitidine et la décitabine pour les patients âgés. Chez les patients faisant une deuxième ou troisième rechute, diverses options thérapeutiques sont associées à des taux de réponse complets d'environ 20 % et à une survie globale médiane d'environ 3 mois. Des traitements ciblés pourraient améliorer la survie de ces patients à l'avenir.

Stratégies de traitement pour les personnes âgées en bonne santé

Plusieurs études cliniques ont montré que les personnes de moins de 80 ans bénéficiaient clairement d'un traitement intensif plutôt que de soins de soutien, comme en témoigne l'amélioration des taux de rémission complète et de survie globale (Nourkeyhani, 2018). Les patients plus âgés et en bonne santé reçoivent souvent le même schéma d'induction que les personnes plus jeunes. L'obtention d'une rémission complète peut améliorer la qualité de vie en réduisant le nombre d'hospitalisations, d'infections et de transfusions. Une étude fondamentale menée par Löwenberg et ses collaborateurs en 2009 a démontré un bénéfice évident pour la survie d'un traitement intensif chez les patients âgés de ≥ 65 ans. Cependant, les rémissions sont généralement de courte durée et la valeur du traitement post-rémission n'est pas établie dans cette population (Walter, 2015).

Les schémas de conditionnement à intensité réduite ou non myéloablatifs ont étendu la gamme d'âge des patients aptes à l'Allo-HCT de 70 à 75 ans et peut-être plus (figure 1) (Walter, 2015).

Chez des patients ayant fait l'objet d'une sélection stricte, une rémission après Allo-HCT peut être obtenue. Cependant, bien que ce type de HCT puisse être pratiqué en toute sécurité chez les patients âgés, la rechute demeure une cause majeure de mortalité post-HCT (Wall 2017).

Stratégies de traitement pour les personnes âgées médicalement inaptes

La LAM chez les personnes âgées est associée à des problèmes de résistance thérapeutique et d'activité de transport des médicaments plus élevés que chez les adultes plus jeunes (Walter, 2015). Malgré les risques, il existe des données tirées des essais cliniques et des données du registre qui indiquent les avantages d'un certain type de traitement chez les patients âgés (Sanford, 2015).

En raison des graves toxicités gastro-intestinales et de la moelle osseuse couramment rencontrées avec le protocole d'induction 7 + 3, ce schéma ne convient pas aux patients âgés ou inaptes. Cependant, la stratégie de traitement standard optimale reste peu claire. Le plus souvent, ces patients sont traités avec de la cytarabine à faible dose (LDAC) (Döhner, 2019; Stone, 2019; Sanford, 2015) ou avec des agents hypométhylants, de l'azacitidine ou de la décitabine (Walter, 2015). L'avantage des agents hypométhylants est qu'ils ne sont pas associés à un risque important de mucosite ou de toxicité pour les organes. Dans une méta-analyse de 13 études utilisant ces deux schémas, les taux de rémission complets étaient de 15 %, le taux de réponse global de 22 %, 8,8 mois pour la survie médiane sans rechute, 6,3 mois pour la survie globale médiane et 21 % pour la mortalité de 60 jours

(Stone, 2019). Les réponses à la LDAC ne sont pas durables, et presque tous les patients rechutent (Sanford, 2015). Jusqu'à 6 traitements peuvent être nécessaires pour observer une réponse maximale à l'azacitidine ou à la décitabine; les patients sans réponse après 3 traitements sont peu susceptibles de répondre ou de bénéficier d'un traitement ultérieur (Döhner, 2019).

De nouveaux agents ayant divers mécanismes d'action font l'objet d'une étude en association avec le LDAC et/ou des agents hypométhylants pour le traitement des patients âgés ou inaptes présentant une LAM nouvellement diagnostiquée. Les essais en cours portent sur le barsertib plus décitabine, l'azacitidine et la cytarabine à faible dose (LDAC), la sapacitabine plus décitabine et le volasertib plus LDAC.

Stratégies de traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (LPA)

En raison de complications mettant en danger le pronostic vital, les personnes atteintes d'une LPA présumée devraient être immédiatement hospitalisées et traitées comme une urgence médicale. Même avant qu'un diagnostic ne soit établi, un traitement par l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et des mesures de lutte contre la coagulopathie doivent être pris (Sanz, 2019). Les patients atteints de coagulopathie courent un risque d'accident vasculaire cérébral ou de thrombose majeur et doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes correspondant à ces complications.

Prise en charge de la coagulopathie

- Lancer l'ATRA lorsqu'un diagnostic de LPA est suspecté, même si les tests diagnostiques ne sont pas encore terminés.
- Surveiller la numération plaquettaire et les paramètres de coagulation de routine (temps de prothrombine, temps de thromboplastine partielle activée, temps de thrombine, niveaux de fibrinogène et produits de dégradation fibrinogène-fibrine)
- Transfusions de fibrinogène et/ou cryoprécipité, de plaquettes et de plasma frais congelé administrées pour traiter la coagulopathie en cas de suspicion de LPA
- Maintenir la concentration de fibrinogène > 100 à 150 mg/dL, la numération plaquettaire $> 30 \times 10^9/L$ à $50 \times 10^9/L$ et le rapport international normalisé (INR) $< 1,5$
- Éviter les procédures invasives jusqu'à ce que la coagulopathie ait été stabilisée

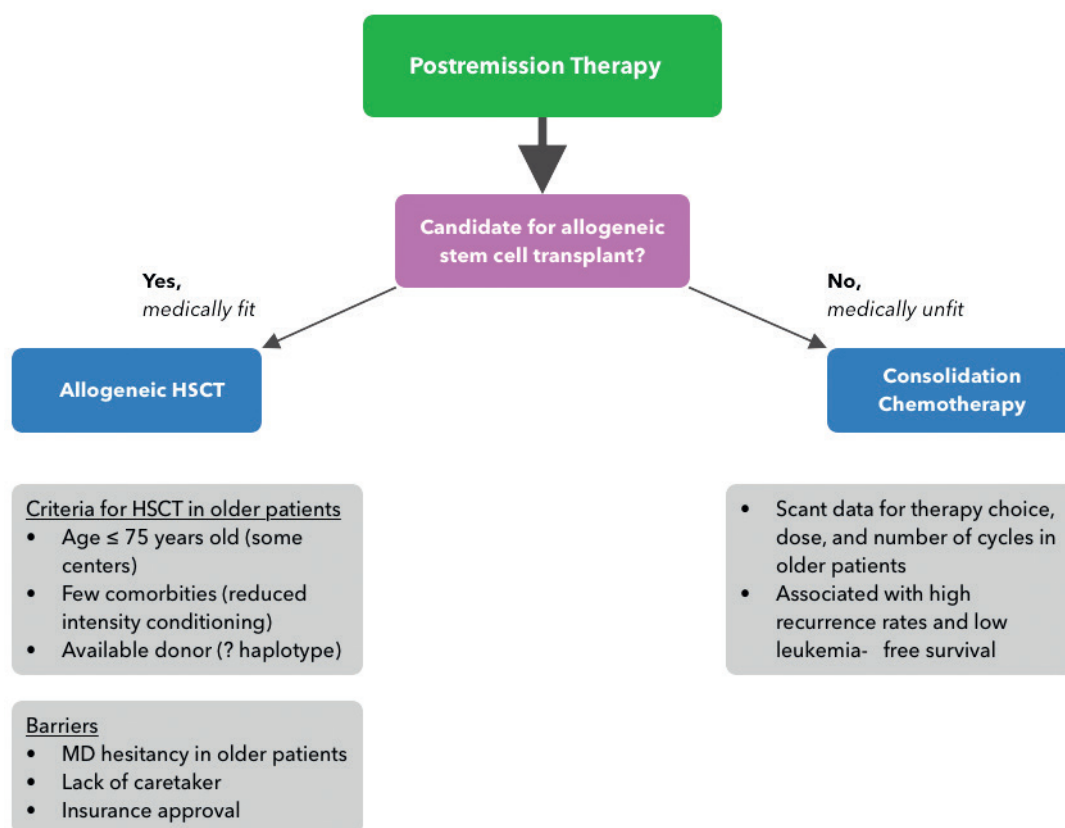


Figure 1. Considérations pour le traitement de consolidation/post-rémission chez les patients âgés atteints de LAM. (Côté gauche): Après un traitement d'induction, le choix du traitement ultérieur est dicté par le groupe à risque génétique, l'état physique du patient et la volonté de subir une transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT). Les patients plus âgés qui subissent un THV vivaient systématiquement plus longtemps que ceux qui ne l'ont pas fait. Les schémas de conditionnement d'intensité réduite sont associés à des résultats cliniques tout aussi bons que pour les patients plus jeunes. (Côté droit): Généralement, la consolidation consiste en une dose élevée de cytarabine ou de cytarabine associée à de l'anthracycline à des doses plus faibles que celles utilisées pendant l'induction; il n'y a pas de consensus sur le nombre optimal d'agents, leurs doses et le nombre optimal de cycles (Adapté de: Nourkeyhai, 2018)

Prise en charge de l'hyperleucocytose (numération leucocytaire $> 10 \times 10^9/L$) lors de la présentation

- Entreprendre une chimiothérapie cytoréductrice, même si les résultats moléculaires sont en attente
 - ATRA + chimiothérapie, idarubicine ou daunorubicine seule ou associée à la cytarabine
 - ATRA + ATO (trioxyde d'arsenic), cytoréduction avec idarubicine ou gemtuzumab ozogamicine
 - Des corticostéroïdes prophylactiques peuvent être administrés, ce qui peut réduire le risque de syndrome de différenciation APL

Traitement initial de la LPA

Le traitement recommandé pour les patients à risque non élevé (numération leucocytaire $\leq 10 \times 10^9/L$) est une chimiothérapie ATRA + ATO ou ATRA + standard

Il existe deux options de traitement pour les patients à haut risque (numération leucocytaire $> 10 \times 10^9/L$):

- ATRA + ATO avec l'ajout d'une chimiothérapie cytoréductrice. (L'utilisation de l'ATO chez les patients à haut risque n'est pas approuvée par la FDA ou l'EMA.)
- ATRA plus chimiothérapie

Le syndrome de différenciation, anciennement connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque, est une

complication potentiellement mortelle du traitement par des agents différenciants (ATRA ou ATO). La différenciation des blastes leucémiques et des promyélocytes induits par le traitement ATRA et/ou ATO peut conduire à la migration cellulaire, à l'activation endothéliale et à la libération d'interleukines et de facteurs vasculaires responsables de lésions tissulaires. Environ un quart des patients subissant un traitement d'induction développeront un syndrome de différenciation, qui se caractérise par:

- fièvre inexpliquée
- hypotension
- prise de poids de plus de 5 kg
- détresse respiratoire aiguë et/ou
- un syndrome de fuite vasculaire capillaire conduisant à une insuffisance rénale aiguë (Montesinos, 2011).

La prise en charge du syndrome de différenciation APL comprend:

- Des corticostéroïdes ont été administrés immédiatement dès la suspicion clinique d'un syndrome de différenciation APL naissant; cesser une fois le syndrome résolu (les corticostéroïdes peuvent aussi être prescrits comme prophylaxie lorsque le nombre de leucocytes est élevé au moment de la présentation initiale)
- Arrêt temporaire du traitement de différenciation (ATRA ou ATO)

Une rémission complète (CR) est obtenue chez presque tous les patients ayant reçu une chimiothérapie standard ATRA + ou ATRA + ATO et qui ne décèdent pas en raison de complications. Le traitement par ATRA ou ATO doit être poursuivi jusqu'à ce que la différenciation terminale avec présence de blastes < 5 % dans la moelle osseuse soit atteinte. La durée médiane de traitement par ATRA+ ATO ou par chimiothérapie est de 4 à 5 semaines, bien que certains patients aient besoin de poursuivre le traitement pendant une période allant jusqu'à 8 à 10 semaines (Sanz 2019).

Chez les patients présentant une persistance moléculaire ou une rechute moléculaire après chimiothérapie, ATRA +, ATRA + ATO peut être utilisé. Dans la mesure du possible, le HCT est le traitement recommandé après une rechute.

LAM liée au traitement

La LAM liée au traitement se présente comme une complication tardive (5 à 7 ans) après un traitement cytotoxique pour un néoplasme primaire ou un trouble non néoplasique. Bien que ces cas soient faibles, ils sont en hausse en raison de l'augmentation du nombre de survivants du cancer. La survie chez les patients atteints de LAM liée au traitement reste faible, principalement en raison des séquelles du traitement antérieur et des caractéristiques indésirables liées à la maladie. Le HCT allogénique devrait être envisagé, en raison des mauvais résultats enregistrés avec la chimiothérapie conventionnelle (Döhner, 2019).

Nouvelles approches thérapeutiques: Immunothérapie

De nouvelles approches utilisant le système immunitaire pour éliminer les cellules leucémiques de la LAM n'ont été appliquées que récemment en milieu clinique (Lichtenegger, 2017) et représentent une option de traitement pour les patients qui ne sont pas adaptés aux schémas de traitement intensifs ou pour les patients faisant une récurrence ou atteints de maladie réfractaire (Ramos, 2015). L'immunothérapie ciblée repose sur un antigène cible approprié pour éviter une toxicité non ciblée (Lichtenegger, 2017). L'utilisation de l'immunothérapie pour les cas de LAM est compliquée par différentes caractéristiques, notamment l'absence d'antigène cible spécifique à la LAM, la faible charge mutationnelle entraînant de faibles réponses immunitaires endogènes et les mécanismes de résistance intrinsèque des blastes leucémiques contre les réponses immunitaires (Lichtenegger, 2017). D'autres chercheurs devront développer une immunothérapie individualisée pour les cas de LAM.

Des exemples d'agents immunothérapeutiques appliqués dans le traitement de la LAM sont présentés ci-dessous.

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Agent	Commentaires
Conjugués anticorps-médicament (CAM): gemtuzumab ozogamicin (GO); SGNCD33A; IMG779; SGN-CD123A; CPX-351	Des essais cliniques portant sur les avantages cliniques d'une utilisation de l'immunothérapie seule ou en association avec une chimiothérapie sont en cours
Anticorps de recrutement de lymphocytes T: MGD006; AMG 330; JNJ 63709178; Xmab1404; MCLA-117	La plupart des agents sont actuellement en voie de développement préclinique et clinique précoce en vue d'une utilisation dans les cas de LAM
Cellules T CAR	Des essais précliniques et cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité des cellules T CAR; l'utilisation de la thérapie par les cellules T CAR est compliquée par l'expression non restreinte des antigènes associés à l'AML
Inhibiteurs de points de contrôle: Pidilizumab; ipilimumab; nivolumab; pembrolizumab; durvalumab; avelumab; atezolizumab	Montre des signes d'innocuité et de bonne tolérance; peut fournir des avantages lorsqu'il est utilisé en monothérapie; essais évaluant actuellement l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle associés à un agent hypométhylant
Vaccination des cellules dendritiques (types): Fusion de cellules dendritiques et leucémiques; cellules dendritiques autologues mortellement irradiées et modifiées génétiquement; cellules dendritiques dérivées de monocytes; cellules dendritiques générées à partir de cellules AML allogéniques normalisées	Semble être bénéfique pour induire de nouvelles réponses immunitaires; l'association avec des inhibiteurs de points de contrôle ou des agents d'immunomodulation, y compris des agents hypométhylants, pourrait être utilisée à l'avenir
Source: Lichtenegger 2017	

Soins de soutien

Les soins de soutien consistent à aider tous les patients à gérer à la fois les symptômes de leur état et les effets secondaires qui peuvent survenir lors du traitement. Les soins de soutien sont adaptés aux besoins individuels des patients et peuvent — et devraient — être mis en oeuvre à tout moment pendant le continuum des soins contre le cancer. De plus amples détails sur la prestation de soins de soutien au patient atteint de leucémie aiguë sont fournis dans le **module 5**.

Gestion des crises précoces

Syndrome de lyse tumorale (TLS)

produit lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses associées à une chimiothérapie à forte dose déclenche une lyse rapide des cellules tumorales dans un court laps de temps. La dégradation des cellules tumorales (cellules leucémiques) augmente les niveaux d'acide urique, de potassium et de phosphore plus rapidement que les reins ne peuvent les enlever. L'insuffisance rénale et le décès peuvent survenir si le TLS n'est pas traité.

Les manifestations cliniques et la prise en charge des TLS sont présentées dans le **module 5**.

Crise aiguë leucémique, hyperleucocytose, leucostase

La crise blastique leucémique (hyperleucocytose) est une élévation marquée des cellules de leucémie dans le sang périphérique. Les seuils arbitraires pour définir

l'hyperleucocytose vont de 50 000 à 100 000 cellules/mm³. Un sous-ensemble de patients atteints d'hyperleucocytose peut développer l'état clinique de la leucostase; une urgence oncologique potentiellement mortelle où les cellules leucémiques (typiquement, mais pas toujours, des blastes immatures) sont considérées comme causant un dysfonctionnement des organes par une altération de la perfusion microvasculaire. Les lits microvasculaires pulmonaires et du SNC sont le plus souvent affectés.

Les manifestations cliniques et la prise en charge de l'hyperleucocytose sont présentées dans le **module 5**.

Neutropénie fébrile

La neutropénie, l'une des conséquences du traitement myélosuppression induite, expose le patient à un risque d'infection. Les facteurs de croissance (G-CSF - ou GM-CSF) peuvent être pris en compte lors de l'induction chez les patients qui sont septiques ou qui ont une infection potentiellement mortelle, dans le but de raccourcir la durée de la neutropénie. Il faut faire preuve de prudence, car les facteurs de croissance peuvent compliquer l'interprétation des résultats de la moelle osseuse et une augmentation soudaine des neutrophiles peut compliquer le tableau clinique. Pour cette raison, les facteurs de croissance doivent être interrompus au moins une semaine avant une aspiration planifiée de la moelle osseuse. Les facteurs de croissance ne sont pas recommandés pendant l'induction chez les patients atteints de LPA, car ils peuvent compliquer l'évaluation de la réponse. Des informations plus détaillées sur l'évaluation et la gestion de la neutropénie sont présentées dans le **module 5**.

Incidences sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans la LAM

En ce qui concerne tous les médicaments et agents chimiothérapeutiques administrés, les patients et leurs aidants doivent recevoir des informations sur:

- le mécanisme d'action
- la voie et la durée de l'administration
- les effets secondaires possibles et attendus

- les mesures d'autogestion (tableau 4)

Les patients sous HiDAC doivent être étroitement surveillés pour déceler les changements de la fonction rénale; la dysfonction rénale est fortement associée à un risque accru de toxicité cérébelleuse (NCCN 2019). Évaluer les patients: nystagmus, dysmétrie, troubles de la parole et ataxie avant chaque administration d'HiDAC et arrêter s'il y a des signes.

Une description plus détaillée des interventions visant à gérer les effets secondaires du traitement et de la leucémie aiguë est présentée dans le **module 5**.

Tableau 4: Incidences sur les soins infirmiers des agents et des schémas couramment utilisés dans le traitement de la LAM

Médicament/ Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
Agents alkylants	Peut provoquer une LAM liée au traitement	
Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) PO	Modification de la capacité de conduire ou d'utiliser des machines en raison de maux de tête; syndrome d'hypervitaminose A; peau sèche; hautement tératogène	Appliquer une crème hydratante pour la peau et un baume pour les lèvres; éviter l'exposition au soleil; administrer de l'acétaminophène et du paracétamol pour les maux de tête; conseiller au patient de signaler tout changement au niveau de la vision ou des maux de tête graves
Amsacrine Agent antinéoplasique intercalant IV	Myélosuppression; mucosite/stomatite; arythmies cardiaques (rare)	Surveiller le rythme cardiaque pendant et après l'administration du médicament; maintenir un état adéquat de fluide et d'électrolyte; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Trioxysde d'arsenic IV	Prolongation de l'intervalle QT; tachycardie; hyperleucocytose; hyperglycémie; dermatite; thrombocytopénie; diarrhée; nausées; vomissements; frissons; toux; fatigue; pyrexie; paresthésie; insomnie; susceptibles d'affecter l'état nutritionnel	Surveiller l'ECG et les électrolytes; Surveiller les signes et symptômes de l'hyperleucocytose; Prendre des mesures pour réduire le risque de saignement; Informer les patients du risque et des symptômes de la réaction à la perfusion et aviser le HCP s'ils se produisent; fournir des antiémétiques au besoin; fournir des informations sur les mesures visant à réduire le risque de saignement & les signes/symptômes de saignement
Azacitidine Antimétabolite/ Agent de déméthylation SQ ou IV	Syndrome de lyse tumorale; myélosuppression; constipation, nausées, vomissements; douleur au point d'injection; pyrexie; anorexie; arthralgies, myalgies; étourdissements, maux de tête; dyspnée; anomalies rénales en association avec d'autres agents de chimiothérapie	Myélosuppression fréquente pendant les 2 premiers cycles, moins par la suite; prendre des mesures pour réduire les risques d'infection et de saignement; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes/symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Corticostéroïdes (dexaméthasone, prednisone)	Fatigue, amincissement de la peau, insuffisance surrénale, hyperglycémie, risque accru d'infection, leucocytose, amincissement osseux, ostéoporose, sautes d'humeur, changements de personnalité, prise de poids, diminution de la libido	Surveiller l'hyperglycémie/hypoglycémie; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et les symptômes de l'infection et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Cytarabine (également connue sous le nom d'arabinofuranosyl cytidine [ARA-C]) Antimétabolite IV	Myélosuppression; éruption cutanée; troubles gastro-intestinaux; neurotoxicité; septicémie, infections à forte dose; nausées, vomissements; syndrome de cytarabine (symptômes de type U); syndrome de lyse tumorale	Surveiller les réactions allergiques, les convulsions, la perte de conscience; fournir des antiémétiques au besoin; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Médicament/ Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
Cytarabine à forte dose (HIDAC) IV	(comme ci - dessus)	Surveiller la fonction rénale; surveiller les signes de toxicité cérébelleuse et arrêter le cas échéant; arrêter l'agent si la créatinine augmente rapidement
Décitabine Agent hypométhylant IV	Myélosuppression; nausée, constipation/diarrhée; toux; hyperglycémie	Fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter le médecin
Doxorubicine Anthracycline IV	Nausées, vomissements; fatigue; myélosuppression; alopecie; ulcération buccale; sensibilité au soleil; yeux larmoyants, perte de fertilité. Peut causer une toxicité cardiaque aiguë et chronique	Administration d'agents pharmacologiques pour la prophylaxie des nausées/vomissements (benzodiazépines), pour les nausées/vomissements aigus (antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , dexaméthasone, aprepitant, benzodiazépine); Garder des morceaux de glace dans les joues ou sucer des morceaux de glace ou de l'eau glacée pendant l'administration; Évaluer l'état cardiaque avant le lancement du médicament; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut consulter; Orientation vers un spécialiste de la fertilité
Fludarabine Antimétabolite IV	Réactions auto-immunes; anémie; immunosuppression; neutropénie; infections (pulmonaires); neurotoxicité; hyperuricémie	La neurotoxicité peut survenir avec des doses plus élevées, généralement 21-60 jours après l'administration conseiller au patient/famille de consulter immédiatement un médecin en cas de confusion, d'incontinence, de convulsions, de changements visuels; Assurer une hydratation adéquate, surveiller les électrolytes, administrer de l'allopurinol; Surveiller les signes et symptômes d'infection pulmonaire et informer le patient en conséquence
G-CSF/Flt3rgrastim (Neupogen) e Cytokine SQ	Douleurs articulaires, osseuses; taux élevé de leucocytes; pyrexie, alcaline sérique élevée; maux de tête	Évaluer et traiter la douleur/l'inconfort
Gentuzumab ozogamicine Anticorps monoclonal PO	Réactions liées à la perfusion (fièvre, frissons, hypotension); Myélosuppression; nausées, vomissements, diarrhée; fièvre, frissons; manque d'appétit; essoufflement; hypokaliémie	Prémédication pour réduire la gravité des réactions liées à la perfusion; Le patient ne doit pas recevoir d'immunisation ou de vaccination pendant la prise du médicament; Informer le patient qu'il doit contacter un professionnel de santé en cas d'essoufflement ou de fièvre; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut consulter HCP
Hydroxyurée Antimétabolite PO	Myélosuppression; troubles gastro-intestinaux, anorexie; malignité secondaire; maladie pulmonaire interstitielle; insuffisance rénale et hépatique possible	Surveiller la numération sanguine; informer le patient afin qu'il évite l'exposition au soleil; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes/symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Idarubicine Anthracycline antibiotique antitumoral IV	Myélosuppression; nausées, vomissements, diarrhée; stomatite; alopecie; arythmies; changements cutanés possibles	Agent vésicant: suivre les SOP appropriées; évaluer l'état cardiaque avant le lancement du traitement; l'urine peut changer de couleur 1-2 jour après l'administration; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Midostaurin Agent thérapeutique ciblé PO	Myélosuppression; nausées, vomissements, diarrhée; gonflement des extrémités; fatigue; maux de tête; hyperglycémie; stomatite; arthralgie; Peut causer une maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonie; Prolongation de l'intervalle QT	Vérifier la compatibilité des médicaments; surveiller l'ECG et les électrolytes; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, les signes/symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé

Médicament/ Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
Mitaxantrone Antibiotique antitumoral IV	Myélosuppression; nausée, vomissements; fièvre; insuffisance hépatique (temporaire)	Surveiller la dose maximale à vie; Informer le patient qu'il doit contacter un professionnel de santé en cas de signes d'ictère; fournir des informations sur l'augmentation du risque d'infection et de saignement, sur les signes et symptômes d'infection et de saignement et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé

CBC, numération sanguine complète; GI, gastro-intestinal; HCP, professionnel de santé; HiDAC, ARA-C à forte dose; IV, intraveineux; SOP, procédure opératoire standard; SQ, sous-cutanée; numération leucocytaire, globules blancs;
Sources: NCCN 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dacogen-epar-summary-public_en.pdf; <http://chemocare.com/default.aspx>; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>. All sites accessed October 2019

Annexe 1: Critères de réponse dans les cas de LAM

Catégorie	Définition	Commentaire
Réponse		
Rémission complète (CR) sans maladie résiduelle minimale	En cas d'évaluation avant traitement, CR avec négativité pour un marqueur génétique par RT-QPCR, ou CR avec négativité par MFC	Les sensibilités varient selon les marqueurs testés et selon la méthode utilisée; les tests utilisés et la sensibilité de l'essai doivent être signalés; les analyses doivent être effectuées dans des laboratoires expérimentés
Rémission complète	Blastes de moelle osseuse < 5 %; absence de blastes circulants avec les tiges Auer; absence de maladie extramédullaire; CNA $\geq 1,0 \times 10^9/L$; numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$	MRD +/- ou inconnue
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (CR1)	Tous les critères CR à l'exception de la neutropénie résiduelle ($< 1,0 \times 10^9/L$) ou de la thrombocytopénie ($< 100 \times 10^9/L$)	
État morphologique exempt de leucémie	Blastes de moelle osseuse < 5 %; absence de blastes avec les tiges Auer; absence de maladie extramédullaire; aucune récupération hématologique requise	La moelle osseuse ne doit pas être simplement aplasique; au moins 200 cellules doivent être dénombrées ou la cellularité doit être d'au moins 10 %
Rémission partielle (PR)	Tous les critères hématologiques de la CR; diminution des blastes de la moelle osseuse, de 5 % à 25 %; diminution des blastes de la moelle osseuse avant traitement d'au moins 50 %	Important dans le contexte des essais cliniques de phase 1 à 2

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Catégorie	Définition	Commentaire
Échec du traitement		
Maladie réfractaire primaire	Pas de CR ou de CR1 après 2 cours d'induction intensive; exclut les patients atteints d'aplasie ou de décès dus à une cause indéterminée	Les schémas contenant des doses plus élevées de cytarabine sont généralement considérés comme la meilleure option pour les patients ne répondant pas au premier cycle de 7 + 3; la probabilité de répondre à de tels schémas est plus faible après l'échec
Décès en aplasie	Décès survenant ≥ 7 jours après l'achèvement du traitement initial alors qu'il est cytopénique; avec une moelle osseuse aplasique ou hypoplasique obtenue dans les 7 jours par rapport au décès, sans preuve de LAM persistante	
Décès d'une cause indéterminée	Décès survenant avant la fin du traitement, ou moins de 7 jours après l'achèvement; ou décès survenant ≥ 7 jours après l'achèvement du traitement initial sans blastes dans le sang, mais aucun examen de la moelle osseuse disponible	
ANC, numération absolue des neutrophiles; d, jour (s); MFC, cytométrie en flux multiparamètres; MRD, maladie résiduelle mesurable Adapté de: Döhner, 2017		

Annexe 2: Étapes de la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques (HCT)

Processus de transplantation Étape 1: Récolte de cellules souches ou collecte de cellules du donneur

L'aphérèse est utilisée pour recueillir ou récolter des cellules souches sanguines du système sanguin périphérique du donneur, de la moelle osseuse ou d'un cordon ombilical. Le sang est filtré à grande vitesse dans une chambre de centrifugation, qui sépare les cellules souches du sang. Les composants sanguins restants sont réinjectés dans le donneur.

Processus de transplantation Étape 2: Schéma de conditionnement

Le conditionnement désigne le traitement que le patient subit immédiatement avant la perfusion de cellules souches. Ce traitement, qui utilise soit l'ablatif (chimiothérapie à forte dose) soit l'intensité réduite (doses plus douces de chimiothérapie), tue les cellules leucémiques restantes et affaiblit le système immunitaire afin de réduire le risque que le corps rejette les cellules données après la transplantation.

Processus de transplantation Étape 3: Perfusion de cellules souches

Les cellules souches du donneur sont perfusées au patient, comme lors de la procédure utilisée dans une transfusion sanguine.

Processus de transplantation Étape 4: Greffe

La greffe, ou récupération de la numération sanguine, correspond au temps nécessaire pour que les cellules souches hématopoïétiques puissent migrer du sang périphérique vers la moelle osseuse et commencer à repeupler la moelle osseuse. La greffe prend habituellement environ 2 à 6 semaines après la perfusion de cellules souches pour un retour à la numération normale des cellules sanguines et est généralement définie comme l'obtention d'une numération persistante de neutrophiles dans le sang périphérique de $> 500 \times 10^6/L$.

Les complications de l'HCT sont détaillées dans le **module 5**.

References

- Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid Leukemia in the older adults. *Leukemia Research Reports* 2016; 6:1-7
- Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016; 127:62-70
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424-447
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood* 2015; 126:291-299
- Emadi A, Karp JE. Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- Fey MF, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic Leukemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Suppl 6):vi138-vi143
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:2670-2677
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Blood* 2013; 121:4287-4294
- Lichtenegger FS, Krupka C, Haubner S, et al. Recent developments in immunotherapy of acute myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2017; 10:142; DOI 10.1186/s13045-017-0505-0
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1235-1248
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid Leukemia patients in the United States. *Annals of Hematology* 2015; 94:1127-1138
- Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic Leukemia: experience of the Pethema Group and review of the literature. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2011; 3: e2011059
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019b). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed July 2019
- Nourkeyhani H, Wang ES. ALM Treatment in Older Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds) *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 128-136
- Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine* 2015; 4:665-695
- Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid Leukemia in the elderly: current strategies and future directions. *Drugs and Aging* 2015; 32:983-997
- Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133:1630-1643
- Stone A, Zuckerman T, Flaishon L, et al. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid Leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research* 2019; 82:36-42
- Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: allogeneic transplant for acute myeloid Leukemia in patients older than 60 years. *Blood Reviews* 2017; 31:362-369
- Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid Leukemia. *Leukemia* 2015; 29:770-775

Module III: Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

Ressources

Ressources pour les professionnels de santé

Cancer Research UK. Recherche sur la LAM — Traitement	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-myeloid-Leukemia-aml/research-clinical-trials/research-aml
Service national de santé. Leucémie myéloïde aiguë — Traitement	https://www.nhs.uk/conditions/acute-myeloid-Leukemia/treatment/
Schémas de traitement de la leucémie: leucémie aiguë myéloïde (LAM)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-myeloid-Leukemia-aml/
Informations détaillées sur les agents utilisés dans le traitement du cancer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Conseil britannique de la recherche médicale. Mise à jour sur les activités de recherche sur le cancer	https://mrc.ukri.org/
Institut national de la santé et de l'excellence des soins. Lignes directrices fondées sur des données probantes et mises à jour sur le traitement du cancer	https://www.nice.org.uk/
Information sur les activités de recherche. En allemand	https://www.krebsgesellschaft.de/
Recherche d'information sur les essais cliniques appuyés par l'Institut National du cancer	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search
CONNAITRE LA LAM: première initiative mondiale de sensibilisation à la leucémie aiguë myéloïde (LAM).	https://know-aml.com/en/information-support

Ressources pour les patients et les familles

Informations sur les agents de chimiothérapie, y compris sur la gestion des effets secondaires. Parrainé par Cleveland Clinic, États-Unis	http://chemocare.com/default.aspx
Pouvoir des patients. Leucémie myéloïde aiguë — Soins de soutien	https://www.patientpower.info/acute-myeloid-Leukemia/treatment-journey/supportive-care
Champions du cancer. Chimiothérapie, Immunothérapie, Thérapie ciblée. Quelle est la différence?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Information sur la leucémie aiguë/le cancer. En néerlandais et en anglais	https://www.hovon.nl
Renseignements sur les sujets généraux liés au cancer et faits saillants de la recherche. En allemand	https://www.krebsgesellschaft.de/
CONNAITRE LA LAM: première initiative mondiale de sensibilisation à la leucémie aiguë myéloïde (LAM).	https://know-aml.com/en/information-support

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

En bref

- Le résultat des cas de LAL est très étroitement lié à l'âge du patient: alors que les taux de guérison atteignent 90 % chez les enfants, < 10 % des patients âgés sont guéris de leur maladie
- Le traitement préphase, habituellement avec des corticostéroïdes et de la vincristine ou du cyclophosphamide, assure la prise en charge et la prévention des complications métaboliques, infectieuses et hémorragiques avant le début de l'induction.
- Il existe une forte corrélation entre le niveau des maladies résiduelles mesurables (MRD), le risque de rechute, et la présence de MRD à différentes étapes du processus de traitement a des implications pronostiques.
- La vincristine, les corticostéroïdes, éventuellement la L-asparaginase (quand c'est possible) et/ou le cyclophosphamide sont les agents « de base » utilisés dans le traitement d'induction de rémission
- Nouvelles options des traitement pour les patients atteints de maladie MRD + (blinatumomab, après une chimiothérapie conventionnelle antérieure) et les patients atteints de maladie en rechute / réfractaire (blinatumomab, inotuzumab ozogamycine)
- Des effets graves et/ou potentiellement mortels peuvent survenir si les syndromes de crise précoce tels que le syndrome inflammatoire/libération de cytokine, le syndrome de lyse tumorale et l'hyperleucocytose ne sont pas reconnus suffisamment tôt et traités rapidement et de manière appropriée
- Un traitement de soutien (traitement des infections, administration de produits sanguins, interventions psychosociales, par exemple) doit être lancé rapidement en cas de besoin.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

A. Introduction¹

1. Aperçu des stratégies de traitement
2. Prise en compte des facteurs liés au patient au moment de décider du traitement
3. Traitement préphase

B. Maladie résiduelle mesurable

C. Thérapie d'induction de rémission

1. Approche standard

D. Traitement de consolidation

E. Prophylaxie du système nerveux central

F. Transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques

G. Thérapie d'entretien

H. Traitement de cas de LAL avec rechute ou réfractaire

I. Traitement pour le chromosome Philadelphia positif LAL

J. Stratégies de traitement chez les patients âgés/fragiles

K. Nouvelles approches de traitement. Soins de soutien

M. Gestion des crises précoces

1. Syndrome inflammatoire/libération de cytokines (CRS)
2. Syndrome de lyse tumorale (TLS)
3. Hyperleucocytose
4. Neutropénie fébrile

N. Incidences sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans les cas de LAL

Références

Annexe 1: Résumé des options de traitement des cas de LAL

Annexe 2: Étapes impliquées dans la cellule souche hématopoïétique allogénique

Transplantation (HCT)

Ressources

¹ Étant donné que de nouveaux agents sont constamment mis au point et évalués en vue de leur utilisation dans les cas de LAL, les options de traitement changent rapidement. Les informations contenues dans ce module seront régulièrement mises à jour pour tenir compte de ces évolutions.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Introduction: Stratégies de traitement

Le succès du traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) dépend du contrôle de la moelle osseuse et de la maladie systémique et du traitement (ou de la prévention) de la maladie sanctuaire, en particulier la maladie localisée dans le système nerveux central (SNC). Par conséquent, la pierre angulaire du traitement comprend une chimiothérapie combinée administrée par voie systémique avec un traitement préventif du SNC. La prophylaxie du SNC est obtenue par chimiothérapie (thérapie systémique intrathécale et/ou à forte dose) et, dans certains cas, par radiothérapie crânienne (NCCN 2019; Terwilliger, 2017).

Le traitement à but curatif implique l'obtention d'une **rémission complète** (CR) suivie d'une **transplantation allogénique de cellules souches hématologiques (Allo-HCT)** (Hoelzer, 2016). Lorsque la durée de la première CR est longue (> 2 ans), une réinduction avec un schéma d'induction standard est appropriée à la rechute. Toutefois, si la première CR est courte ou si la LAL est réfractaire au traitement, il faut envisager d'inclure le patient dans un essai utilisant de nouveaux agents qui peuvent être non résistants croisés avec une chimiothérapie (Hoelzer, 2016). Malgré les taux élevés de CR, les taux de guérison pour les cas de LAL ne sont que de 40 % à 50 % en raison des rechutes (Sive, 2012).

Compte tenu de la rareté de la LAL chez l'adulte, de la complexité et des complications uniques du traitement, et de la mise en oeuvre fréquente de l'Allo-HCT, le traitement doit avoir lieu dans un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de LAL, car la survie semble supérieure lorsque les patients reçoivent leur traitement dans un cadre hospitalier universitaire ou de recherche (Wieduwilt, 2018). L'entrée dans un essai clinique est hautement souhaitable pour assurer un traitement à la pointe de la technologie et une récupération maximale des données pour analyse et évaluation.

Les centres peuvent différer dans les protocoles de traitement et la nomenclature, mais les principaux constituants du traitement pour la LAL sont:

- Induction de rémission
- Prophylaxie et traitement du SNC
- Consolidation
- **Allo-HCT**
- Thérapie d'entretien à long terme (également appelée continuation post-rémission ou rémission)

La plupart des ressources divisent les recommandations

pour le traitement de la LAL en deux catégories: le traitement de Philadelphie négatif (Ph-) et le traitement de Philadelphie positif (Ph+). Par conséquent, les stratégies de traitement présentées dans ce

Prise en compte des facteurs liés au patient

Le résultat du traitement LAL est très étroitement lié à l'âge du patient; les taux de guérison chez l'enfant vont de 80 % à 90 %, diminuant à moins de 10 % chez les patients âgés/fragiles (Hoelzer, 2016). Des protocoles liés à l'âge sont utilisés, dans lesquels les limites d'âge sont principalement dirigées par les toxicités hématologiques et non hématologiques du traitement. En ce qui concerne les considérations liées au traitement, l'âge est divisé en groupes généraux suivants pour les adultes:

- Protocoles LAL Adultes: jeunes adultes (environ 15 à 39 ans); adultes de 35 à 40 ans jusqu'à ≤ 55 à 60 ans
- Protocoles LAL personnes âgées: > 55 à 60 ans
- Patients fragiles (ne pouvant pas suivre un traitement intensif): généralement âgés de 70 à 75 ans

Une évaluation précise et approfondie du patient âgé est nécessaire pour évaluer sa capacité à subir un traitement agressif. L'âge chronologique à lui seul ne fournit pas suffisamment d'informations sur l'état physique ou le niveau de condition physique. Les autres déterminants à prendre en considération sont les suivants:

- présence de comorbidités médicales
- fonction cognitive
- polypharmacie
- état fonctionnel
- état nutritionnel
- santé mentale/présence de dépression
- présence de soutien social.

Un outil d'évaluation gériatrique spécifique doit être utilisé pour obtenir des données précises sur le niveau de condition physique du patient, ce qui est inestimable pour prédire les toxicités et les résultats liés au traitement (Klepin, 2011).

La **myélosuppression** prononcée de la LAL et du traitement LAL signifie que les patients âgés auront besoin d'un traitement de soutien avec des transfusions de produits sanguins, un **facteur de stimulation des colonies granulocytes** (G-CSF) et des antibiotiques prophylactiques pendant l'induction de la rémission.

Les divers facteurs de risque liés au patient pouvant influencer sur les décisions de traitement sont abordés dans le **module 2**.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Traitement préphase

Le traitement doit commencer immédiatement une fois le diagnostic posé. Un traitement préphase avec des corticostéroïdes (habituellement de la prednisone 20 à 60 mg/jour ou de la dexaméthasone 6 à 16 mg/jour), seuls ou en association avec un autre médicament (par exemple, vincristine, cyclophosphamide), est souvent administré en même temps que l'allopurinol et l'hydratation pendant environ 5 à 7 jours. La thérapie préphase permet de prendre en charge et de prévenir les complications métaboliques, infectieuses et hémorragiques avant de commencer le traitement d'induction (voir « Gestion des crises précoces », plus loin dans ce module). Des activités visant à préserver la fertilité sont également menées pendant cette période. La réponse à la thérapie préphase permettra d'achever l'analyse diagnostique et l'analyse des résultats (Hoelzer, 2016). La réponse au traitement préphase définit la chimiosensibilité de la LAL et une prédiction possible de la réponse au traitement. La durée moyenne du traitement total de la LAL varie entre 18 mois et 3 ans.

Maladie résiduelle mesurable

La rémission complète, telle que définie par des critères morphologiques conventionnels, est un état hautement hétérogène avec un large éventail de charges résiduelles de leucémie. Dans cette optique, de nombreux patients en

rémission complète (CR) ont en fait une maladie résiduelle qui entraînera une rechute cliniquement évidente si un traitement supplémentaire n'est pas administré. Les études sur la LAL chez les adultes indiquent une forte corrélation entre la maladie résiduelle mesurable (aussi appelée maladie résiduelle minimale [MRD]) et le risque de rechute, et la signification pronostique du présence de la MRD tout au long du processus de traitement (tableau 1). Par conséquent,

1. à des moments précoces tels que la suite de l'induction. La MRD post-induction peut servir de prédicteur indépendant de la rechute, même chez les patients considérés comme présentant un risque standard;
2. après les thérapies de consolidation, la MRD s'est avérée être une signification pronostique et offrir la possibilité d'ajuster le traitement post-consolidation ou d'offrir un traitement alternatif;
3. Séquentiellement au-delà de la consolidation pour détecter une rechute morphologique imminente (Döhner, 2017).

(une détection de MRD sera souvent effectuée): [Voir le module 2 pour plus d'informations sur la MRD.]

Tableau 1: Paramètres de réponse dans les cas de LAL selon la maladie résiduelle mesurable

Terminologie	Définition
Rémission hématologique complète (CR)	Cellules leucémiques non détectables par microscopie photonique dans la moelle osseuse (< 5 % de blastes), le sang périphérique, le fluide de la colonne vertébrale cérébrale
Rémission moléculaire complète/Négativité MRD (molCR)	Patient en CR MRD non détectable par des sondes moléculaires sensibles
Réponse moléculaire et MRD, inférieure à molCR (molR)	Patient en CR, pas en molCR MRD non quantifiable de faible niveau évaluable par MFC, également évaluable par d'autres techniques, dans l'UE, en particulier al PCR (ou NGS) est utilisé
Rechute moléculaire et MRD (MoLRel)	Patient encore en CR, avant molCR/molR Perte du statut molCR/molR évaluable par MFC
Rechute	Perte du statut CR Rechute hématologique (> 5 % de blastes dans la moelle osseuse) Rechute extramédullaire (SNC, autre site)

SNC, système nerveux central; MFC, cytométrie à plusieurs paramètres; MRD, maladie résiduelle minimale
Adapté de: Hoelzer, 2016

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Induction de rémission

Le but de la thérapie par induction est d'induire une **CR**, ou une **molCR/bonne réponse moléculaire** (annexe 1), en éradiquant les cellules leucémiques de la moelle osseuse. En plus des caractéristiques de la maladie identifiées au moment du diagnostic de la LAL, la réponse au traitement initial prédit les résultats; une mesure de la réponse est habituellement effectuée dans les 6 à 16 semaines suivant le début de la chimiothérapie. Après un traitement d'induction approprié, environ 60 % à 80 % des adultes atteints de LAL obtiennent habituellement une CR (PDQ 2019). La persistance de la **MRD** après le traitement initial a une forte association avec la **survie globale** et **sans maladie** (OS) (Terwilliger, 2017).

Le schéma d'induction de rémission combine généralement la chimiothérapie avec la prednisone. D'autres médicaments tels que l'asparaginase ou la cyclophosphamide peuvent être ajoutés. Par conséquent, les médicaments qui servent de pierre angulaire du traitement d'induction de la LAL sont: Vincristine, anthracycline (p. ex. daunorubicine

ou doxorubicine), corticostéroïdes (p. ex. prednisone ou dexaméthasone), avec ou sans L-asparaginase et/ou cyclophosphamide.

La L-asparaginase est le seul médicament utilisé spécifiquement dans la LAL, le plus souvent chez les patients pédiatriques. L'asparaginase pégylée (PEG-ASP) présente l'avantage d'une période beaucoup plus longue d'épuisement de l'asparagine. Cependant, le rôle de la L-asparaginase constitue un défi chez certains adultes en raison du risque accru d'événements indésirables. Pour cette raison, la L-asparaginase peut être omise (ou administrée en dose réduite) dans les protocoles de traitement utilisés chez les patients âgés de plus de 40 ans (Terwilliger, 2017). La dexaméthasone est souvent préférée à la prednisone, car elle pénètre dans la barrière hémato-encéphalique et agit sur les cellules blastiques leucémiques au repos (Hoelzer, 2016). Cependant, la dexaméthasone est associée à davantage d'effets indésirables que la prednisone (Terwilliger, 2017).

Le **tableau 2** présente des exemples de schémas de rémission d'induction couramment utilisés.

Tableau 2: Exemples de protocoles de traitement par chimiothérapie par induction de rémission couramment utilisés chez les adultes âgés de ≥40 à environ 65 ans atteints de LAL

Hyper-CVAD +/- Rituximab	Cycles 1, 3, 5, and 7 Jours 1–3: Cyclophosphamide 300mg/m ² IV + MESNA 600mg/m ² /jour Jours 1–4 et 11–14: Dexaméthasone 40mg par voie orale par jour, +/- Jours 1 and 8: Rituximab 375mg/m ² IV Jour 4: Doxorubicine 50mg/m ² IV pendant 24 heures Jours 4 et 11: Vincristine 2mg IV. Cycles 2, 4, 6 et 8 Jour 1: MTX 200mg/m ² IV suivi de 800mg/m ² IV continu suivi d'une leucovorine 50mg IV après l'achèvement du MTX jusqu'à ce que le niveau MTX <0.05 µM Jours 2–3: Cytarabine 3g/m ² (1g/m ² chez les patients de plus de 60 ans) IV, +/- Jours 1 and 8: Rituximab 375mg/m ² IV Prophylaxie du SNC Jour 2: MTX 12mg IT Jour 8: Cytarabine 100mg IT
--------------------------	--

Source: Kantarijan 2004; Thomas 2010

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Tableau 2: Exemples de protocoles de traitement par chimiothérapie par induction de rémission couramment utilisés chez les adultes âgés de ≥40 à environ 65 ans atteints de LAL

MRC UKALLXII/ECOG2993	Induction Phase 1 (semaines 1–4): Jours 1, 8, 15 et 22: Daunorubicine 60mg/m² IV + vincristine 1.4mg/m² IV Jours 1–28: Prednisone 60mg/m² par voie orale par jour Jour 15: MTX 12.5mg IT Days 17–28: L-asparaginase 10,000IU IV ou IM. Phase 2 (Weeks 5–8): Jours 1, 15 et 29: Cyclophosphamide 650mg/m² IV Jours 1–4, 8–11, 15–18 et 22–25: Cytarabine 75mg/m² IV Jours 1–28: 6-Mercaptopurine 6mg/m² par voie orale par jour Jours 1, 8, 15, and 22: MTX 12.5mg IT. Intensification Jours 1, 8, and 22: MTX 3g/m² IV Jours 2, 9, and 23: L-asparaginase 10,000IU IM or IV + leucovorin sauvetage Cycle de consolidation 1: Jours 1–5: Etoposide 100mg/m² IV + cytarabine 75mg/m² IV Jours 1, 8, 15, and 22: Vincristine 1.4mg/m² IV Jours 1–28: Dexaméthasone 10mg/m² par voie orale par jour. Cycle 2 (4 semaines après le cycle 1): Jours 1–5: Cytarabine 75mg/m² IV + etoposide 100mg/m² IV Cycle 3 (4 semaines après le cycle 2): Jours 1, 8, 15 et 22: Daunorubicine 25mg/m² IV Jour 29: Cyclophosphamide 650mg/m² IV Jours 31–34 and 38–41: Cytarabine 75mg/m² IV Jours 29–42: Thioguanine 60mg/m² par voie orale par jour. Entretien: Vincristine 1.4mg/m² IV tous les 3 mois Prednisone 60mg/m² par voie orale pendant 5 jours tous les 3 mois 6-Mercaptopurine 75mg/m² par voie orale par jour MTX 20mg/m² par voie orale ou IV une fois par semaine. Continuez pendant 2,5 ans à partir du début du traitement de renforcement.
-----------------------	---

Source: Rowe 2005

IT, intrathécale; IV, intraveineux; un blinatumomab peut causer des effets indésirables graves, potentiellement mortels, y compris le syndrome de libération de cytokine et des toxicités neurologiques. Les instructions relatives à la préparation du produit de blinatumomab (y compris le mélange) et à l'administration doivent être strictement suivies afin de minimiser les erreurs de médication. Une surveillance étroite du patient pendant l'administration de l'agent est essentielle.

Consolidation après rémission

La raison d'utiliser un traitement après rémission est d'utiliser un traitement systémique à forte dose pour atteindre des niveaux suffisants de médicaments dans les sites de refuge, comme le SNC. La plupart des protocoles utilisent 6 à 8 traitements contenant soit du méthotrexate à dose élevée, soit de la cytarabine +/- asparaginase à dose élevée.

Cytarabine à forte dose	1 à 3 g/m ² pour 4 à 12 doses
Méthotrexate à forte dose	1 à 1,5 g/m ² jusqu'à 3 g/m ²

Prophylaxie du système nerveux central (SNC)

Bien que peu de patients (environ 3 % à 7 %) présentent une atteinte au système nerveux central (SNC) au moment du diagnostic, bon nombre d'entre eux finiront par développer une atteinte au SNC si le traitement pour le SNC n'est pas lancé. Cela signifie que tous les patients atteints de LAL doivent recevoir une prophylaxie du SNC (Hoelzer, 2016). Le but de la prophylaxie et/ou du traitement du SNC est de nettoyer les cellules leucémiques à l'intérieur des sites auxquels la chimiothérapie systémique n'est pas facilement accessible en raison de la barrière hémato-

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

encéphalique, l'objectif global étant de prévenir la maladie du SNC ou la rechute. Les facteurs associés à une augmentation des risques de leucémie au niveau du SNC comprennent:

- Immunophénotype à cellules B matures
- Immunophénotype à lymphocytes T
- Nombre élevé de leucocytes
- Niveaux sériques élevés de LDH (Lazarus, 2006)

Une prophylaxie efficace du SNC est essentielle chez les patients sans intervention au moment du début du traitement. Les modalités de traitement de la prophylaxie du SNC utilisée en tant qu'agent unique ou en combinaison comprennent:

- Irradiation du SNC (crâne seulement)

- méthotrexate intrathécal
- trithérapie mono ou intrathécale (habituellement méthotrexate, stéroïdes, cytarabine)
- traitement systémique à forte dose au méthotrexate et/ou à la cytarabine (NCCN 2019; Hoelzer, 2016).

En utilisant ces thérapies, le taux de rechute au niveau du SNC dans les essais cliniques récemment menés pourrait être réduit et passer de 10 % à < 5 % (Hoelzer, 2016). Les patients présentant une implication du SNC sont traités selon le schéma de chimiothérapie standard et des applications intrathécales supplémentaires jusqu'à ce que les blastes ne soient plus présentes dans le liquide rachidien. Pour être efficace, la prophylaxie du SNC doit être administrée à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les effets indésirables associés à l'irradiation crânienne comprennent:

- Dysfonctions neurocognitives
- Tumeurs secondaires du SNC
- Autres complications à long terme

Transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques

Les options de traitement après l'obtention d'une rémission complète comprennent la chimiothérapie de consolidation et d'entretien ou l'Allo-HCT. L'allo-HCT a continué d'être la meilleure option pour les patients à haut risque et les patients présentant une rechute ou une maladie réfractaire, et il est considéré comme la norme de soins et la meilleure chance d'obtenir une réponse durable (voir l'annexe 2). Les avantages de l'Allo-HCT chez les adultes à risque standard ne sont pas clairs. Cependant, ici, l'évaluation du risque à l'aide de la MRD peut être un marqueur pronostique pour restratifier les patients à haut risque, ce qui en fait des candidats pour

Allo-HCT (Terwilliger, 2017). Allo-HCT doit être envisagé chez tous les patients qui rechutent. [Pour de plus amples renseignements sur la prise en charge des patients sous Allo-HCT, consultez le **module 5**.]

Thérapie d'entretien

Le but de la thérapie d'entretien est de prévenir la rechute de la maladie après l'induction et la consolidation post-rémission. Généralement, les schémas d'entretien sont basés sur la 6-mercaptopurine quotidienne (6-MP) et le méthotrexate hebdomadaire (souvent combiné à de la vincristine périodique et des corticostéroïdes) pendant 2 à 3 ans.

Il semble y avoir une relation entre la myélosuppression survenue pendant le traitement d'entretien et les résultats: les résultats sont meilleurs chez les patients qui deviennent myélosupprimés que chez les patients qui ont un taux de neutrophiles plus élevé (Schmiegelow, 2010).

Traitement de la rechute de LAL

Les patients qui font une rechute après rémission meurent habituellement dans un délai d'un an, même si une deuxième CR est obtenue. Allo HCT peut être envisagé si l'état médical du patient le permet, si un donneur approprié est disponible et si le patient est prêt à subir l'intervention.

Alors que 85 % à 90 % des patients sont en rémission après un traitement d'induction, il y a des patients qui sont réfractaires à ce traitement et un grand pourcentage des patients rechutent après avoir atteint une CR. Parmi les options envisagées pour le traitement de la rechute, mentionnons la chimiothérapie cytotoxique augmentée, la chimiothérapie à un agent unique reformulé, l'allo-HCT, de nouveaux anticorps et la CAR 'Ts chez les patients jusqu'à l'âge de 25 ans (**tableau 3**).

Chez les patients présentant une rechute et une maladie réfractaire, en particulier ceux présentant des rechutes multiples, la toxicité d'un traitement cytotoxique multiagent peut limiter les options possibles. Pour cette raison, un traitement de récupération à un seul agent a été utilisé. L'option la plus prometteuse pour prolonger la survie et possiblement guérir la LAL chez ces patients est l'Allo-HCT, bien que de nouveaux anticorps récemment développés (par exemple, le blinatumomab, l'inotuzumab, l'ozogamicine) offrent maintenant une chance de guérison (Terwilliger, 2017). Les agents anti-CD19 CAR T ont été récemment approuvés pour le traitement de rechute de LAL et le traitement de LAL réfractaire.

Les agents et les schémas utilisés pour le traitement de la rechute ou de la maladie réfractaire pour les lymphocytes B et T sont décrits ci-dessus et dans le **tableau 3**.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Tableau 3: Exemples de schémas de traitement pour LAL réfractaire ou rechute de LAL chez les adultes	
Schémas contenant de la clofarabine (pour LAL B)	Induction Jours 1 à 5: Clofarabine 40mg/m ² IV + etoposide 100mg/m ² IV + cyclophosphamide 440mg/m ² IV Consolidation Jours 1 à 4: Clofarabine 40mg/m ² IV + etoposide 100mg/m ² IV + cyclophosphamide 440mg/m ² IV
Schéma contenant de la cytarabine	Jours 1 à 5: Cytarabine 3g/m ² IV Jour 3: Idarubicine 40mg/m ²
Schémas contenant des alkylants oraux	Jours 1 à 3: Mitoxantrone 8mg/m ² IV par jour Jours 1 à 5: Etoposide 100mg/m ² IV par jour + ifosfamide 1.5g/m ² IV par jour
Nelarabine (pour T-ALL)	Jours 1, 3, and 5: Nelarabine 1.5g/m ² /jour IV Répétez le cycle tous les 21 jours..
Hyper-CVAD augmenté	Cycles 1, 3, 5 et 7 Jour 1: Pegaspargase 2,500 unités/m ² IV Jours 1 à 3: Cyclophosphamide 300mg/m ² IV + MESNA 600mg/m ² IV Jour 4: Doxorubicine 50mg/m ² IV Jours 1, 8 et 15: Vincristine 2mg IV Jours 1 à 4 et 15 à 18: Dexaméthasone 80mg IV ou par voie orale. Cycles 2, 4, 6 et 8 Jour 1: MTX 1g/m ² IV avec leucovorine 50mg IV après l'achèvement du MTX, suivi de la leucovorine 15mg IV Jours 2 à 3: Cytarabine 3g/m ² IV Jour 5: Pegaspargase 2,500 unités/m ² IV Entretien Mercaptopurine 50 mg par voie orale + MTX 20mg/m ² par voie orale + vincristine 2mg IV + prednisone 200mg par voie orale
Vincristine Sulfate Liposome Injection	Sulfate de vincristine liposomal 2.25mg/m ² IV par semaine jusqu'à la réponse, à la progression, à la toxicité ou à la poursuite du HCT
Blinatumomab ^a (pour LAL B préféré)	Cycle 1 Jours 1 à 7: Blinatumomab ^a 9mcg/jour IV Jours 8 à 28: Blinatumomab ^a 28mcg/jour IV Cycles suivants Jours 1 à 28: Blinatumomab ^a 28mcg/jour IV Répétez le cycle tous les 42 jours
IT, intrathécale; IV, intraveineux; ^a blinatumomab peut causer des effets indésirables graves, potentiellement mortels, y compris le syndrome de libération de cytokine et des toxicités neurologiques. Les instructions relatives à la préparation du produit de blinatumomab (y compris le mélange) et à l'administration doivent être strictement suivies afin de minimiser les erreurs de médication. Une surveillance étroite du patient pendant l'administration de l'agent est essentielle. Sources: DeAngelo 2007; Faderl 2011; O'Brien 2013; Topp 2012; Topp 2011	

Traitement de Philadelphie positive LAL (Ph+)

Le traitement des patients adultes atteints de LAL Ph+ comprend généralement l'ajout d'un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) (ponatinib, imatinib, dasatinib) aux schémas utilisés pour traiter la LAL pH (tableau 4). Selon les lignes directrices du RCNC (2019), les schémas d'induction pour la LAL Ph+ comprennent:

- TKI+Hyper-CVAD(cyclophosphamidehyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) alternant avec le méthotrexate à fortes doses et la cytarabine
- TKI + chimiothérapie multiagent (daunorubicine, vincristine, prednisone, cyclophosphamide)

- TKI + corticostéroïdes
- TKI + vincristine + dexaméthasone

Allo HCT avec conditionnement myéloablatif standard est recommandé comme la meilleure option de traitement chez les patients Ph+ avec un donneur approprié en première rémission complète (Hoelzer, 2016).

Les schémas d'entretien de cette population, tels que décrits dans les Lignes directrices du RCNC (2019), comprennent:

- TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib) au schéma d'entretien
- Traitements mensuels de vincristine/prednisone (pendant 2 à 3 ans), +/- méthotrexate hebdomadaire+6-MP par jour, selon les tolérances

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Le mésylate d'imatinib est souvent incorporé dans le plan thérapeutique pour les patients âgés atteints de LAL Ph+. Cet agent est un inhibiteur de la tyrosine kinase BCR-ABL et il a été démontré qu'il avait une activité clinique en tant qu'agent unique dans cette population. Plus couramment, le mésylate d'imatinib est utilisé en association avec des schémas de chimiothérapie.

Les TKI, plus particulièrement l'imatinib, peuvent être bénéfiques en tant que traitement d'entretien à la suite

de l'HCT chez les patients Ph+ afin de réduire le risque de rechute et d'assurer une rémission plus durable. La rechute peu après l'induction est associée à des résultats de survie plus faibles dans cette population (RCCN, 2019). Les schémas recommandés pour les rechutes de LAL ou les LAL réfractaires Ph+ combinent souvent une TKI avec l'un des schémas d'induction non administrés auparavant (NCCN 2019).

Tableau 4: Exemples de protocoles de traitement couramment utilisés chez les adultes ≥40 ans, Ph+

Hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin et dexaméthasone) + Tyrosine Inhibiteurs de kinase (ICK)	Induction 4 cycles Hyper-CVAD alternant avec 4 cycles de cytarabine à forte dose et MTX Jours 1 à 14 de chaque cycle: Dasatinib 50 mg par voie orale deux fois par jour OU imatinib 400 mg par voie orale par jour OU Jour 1: Cyclophosphamide 1,200 mg/m² IV Jours 1 à 3: Daunorubicine 60 mg/m² IV Jours 1 à 21: Prednisolone 60 mg/m² par voie orale Jours 1, 8, 15 et 22: Vincristine 1.3 mg/m² bolus IV Jours 8 à 63: Imatinib 600 mg par voie orale Jour 29: MTX 15 mg IT, cytarabine 40 mg IT, dexaméthasone 4 mg IT OU Prétraitement pendant 7 jours: Prednisone à des doses croissantes de 10–40 mg/m²/jour Jours 1 à 45: Imatinib 800 mg par voie orale par jour + prednisone 40 mg/m² par jour (patients >60 ans). OU Prétraitement pendant 7 jours: Prednisone à des doses croissantes de 10–60 mg/m²/jour Jours 1 à 24: Prednisone 60 mg/m² par jour (max 120 mg par jour) Jours 1 à 48: Dasatinib 70 mg par voie orale deux fois par jour Jours 22 et 43: MTX IT Jours 25 à 32: Prednisone conique..
	Consolidation Transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques (HCT), envisager la TKI post-HCT OU Poursuivre la chimiothérapie multiagent + TKI
	Entretien MTX hebdomadaire+ 6 -MP quotidiennement + vincristine pulsation mensuelle+ prednisone pulsation mensuelle pendant 2 à 3 ans
	Maladie réfractaire ou rechute
Dasatinib ^a (TKI) (préféré)	Dasatinib 140mg par voie orale par jour. Continuer jusqu'à la progression de la maladie ou à la toxicité inacceptable
Nilotinib ^b (TKI)	Nilotinib 400mg par voie orale deux fois par jour. Continuer jusqu'à la progression de la maladie ou à la toxicité inacceptable
Imatinib (TKI) (préféré)	Imatinib 600mg par voie orale par jour. Continuer jusqu'à la progression de la maladie ou à la toxicité inacceptable
Ponatinib ^c (TKI) (préféré)	Ponatinib 45mg par voie orale par jour. Continuer jusqu'à la progression de la maladie ou à la toxicité inacceptable

IT, intrathécale; IV, intraveineuse. ^a Pour les patients présentant des mutations Y253H, E255K/V ou F359V/C/I. ^b Pour les patients présentant des mutations F317L/V/I/C, T315A ou V299L ^c Ponatinib a une activité contre les mutations T315I et est efficace dans le traitement des patients présentant une maladie résistante ou progressive sur plusieurs TKI, mais est associé à une fréquence élevée d'événements vasculaires graves. Les indications de la FDA concernent le traitement des patients adultes atteints de LAL Ph+ positif T315I et le traitement des patients adultes atteints de LAL Ph+ pour lesquels aucun autre traitement TKI n'est indiqué.
Sources: Lilly, 2010; Ottmann, 2007a; Kantarjian, 2006; Ottmann, 2002; Cortes, 2013

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Stratégies de traitement chez les personnes âgées/inaptes au traitement

L'incidence de la LAL augmente chez les personnes âgées de plus de 50 ans (Guru, 2015) et le pourcentage le plus élevé de décès de LAL se retrouve chez les personnes âgées de 65 à 74 ans (SEER, 2019). Les patients plus âgés, en particulier ceux âgés de 65 ans et plus, atteints de LAL présentent généralement de multiples comorbidités et un mauvais rendement et sont moins susceptibles de participer à des essais cliniques. Parmi les facteurs qui contribuent aux mauvais résultats chez les patients âgés, mentionnons l'incapacité d'offrir un traitement optimal et le taux de mortalité plus élevé pendant la phase d'induction du traitement (Sawalha, 2018).

Les protocoles de traitement conçus pour les patients âgés ou fragiles sont généralement moins intensifs et basés sur

les corticostéroïdes, la vincristine et la L-asparaginase avec évitement des anthracyclines et des agents alkylants pour réduire les décès précoces liés au traitement (tableau 5). Les résultats de plusieurs études cliniques indiquent que ces types de traitements moins intensifs chez les patients âgés ont produit des taux de CR de 71 %, les taux de mortalité précoce ont diminué pour atteindre 15 % et les taux d'OS étaient significatifs à 33 mois. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'un traitement, quel que soit l'âge du patient.

Un traitement prophylactique du SNC doit être administré aux patients âgés à intervalles réguliers tout au long de l'induction et pendant le traitement post-rémission, comme ce serait le cas chez les jeunes adultes.

Il a été démontré que le blinatumomab démontre un profil d'efficacité / tolérabilité chez les personnes âgées, ce qui est comparable à celle des jeunes adultes, avec une mise en garde pour neurotoxicité accrue (Kantarjian 2016).

Tableau 5: Schéma d'induction chez les adultes âgés de ≥65 ans

Faible intensité

Vincristine + prednisone

Prednisone, vincristine, méthotrexate, 6-mercaptopurine (POMP)

Intensité modérée

Idarubicine, dexaméthasone, vincristine, cyclophosphamide, cytarabine +/- rituximab

Vincristine, dexaméthasone, idarubicine, cyclophosphamide, cytarabine, méthotrexate et L-asparaginase

Doxorubicine, vincristine, dexaméthasone, cytarabine, cyclophosphamide

Dexaméthasone, doxorubicine, vincristine, méthotrexate, cytarabine, L-asparaginase, chimiothérapie intrathécale

Haute intensité

Hyper-CVAD avec dose réduite cytarabine (1 g/m²)

Source: Gokbuget 2012; Ribera 2016; Hunault-Berger 2011; Larson 1998

Le HCT (éventuellement avec un conditionnement à intensité réduite) peut être une solution pour les personnes âgées en bonne santé étant en rémission. Dans cette population, le HCT ne devrait être effectué que dans des centres ayant une expertise en matière de transplantation

et des ressources appropriées et adéquates. Environ la moitié des patients âgés sont Ph+. Ici, les thérapies ciblées avec les TKI offrent désormais de meilleurs résultats, car ces agents, chez les patients âgés, peuvent être mieux tolérés que la chimiothérapie (tableau 6).

Tableau 6: Schéma d'induction chez les adultes âgés de ≥65 ans atteints de LAL Ph +

Faible intensité

TKI (imatinib, dasatinib, nilotinib +/- corticostéroïdes

TKI (dasatinib, imatinib) + vincristine, dexaméthasone

Intensité modérée

TKI (dasatinib, nilotinib) avec chimiothérapie multiagent (vincristine, dexaméthasone, méthotrexate, cytarabine, asparaginase)

Haute intensité

TKI (dasatinib, ponatinib) avec hyperCVAD avec cytarabine dose-réduite (1 g/m²)

TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase

Source: Foa 2011; Rousselot 2016; Jabbour 2015; O'Brien 2008; Ottmann 2007b

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Nouvelles approches thérapeutiques

Des approches nouvelles et novatrices pour le traitement de la LAL adulte font l'objet d'une étude visant à améliorer les résultats obtenus avec la chimiothérapie et l'Allo-HCT (**tableau 7**). Particulièrement dans le cas de la lignée LAL B, des thérapies avec anticorps sont étudiées et pour la LAL Ph+, un traitement ciblé avec des TKI.

Maintenant que l'immunophénotype et le génotype de la leucémie d'un patient peuvent être caractérisés, un traitement ciblé peut avoir un effet positif sur la

rémission et la survie. Les **anticorps monoclonaux** ciblent les voies intracellulaires et sont capables de reconnaître les antigènes de surface cellulaire. Les **immunoconjugués**, comme l'inotuzumab ozogamicine, se lient aux cellules leucémiques, sont internalisés et libèrent une cytoxine qui tue les cellules leucémiques. Thérapie avec des agents BiTE, tel que le blinatumomab, provoquent l'activation directe des lymphocytes T contre les blastes. Ces nouvelles approches du traitement de la LAL peuvent offrir aux adultes les mêmes perspectives de traitement favorables que celles actuellement offertes aux patients pédiatriques atteints de LAL.

Tableau 7: Nouveaux traitements à l'étude pour la LAL

Agent	Indication possible
Anticorps monoclonaux	
Blinatumomab	Cellule B
CD22	Rechute/réfractaire, cellule B
Epratuzumab	Rechute/réfractaire, patients > 60 ans
Inotuzumab ozogamicine	Rechute/réfractaire
Moxetumomab pasudotox	Rechute/réfractaire
Combotox	Rechute/réfractaire
B-CD20 (rituximab)	Leucémie CD20 positive
Ofatumumab	CD20-positif (LAL)
Obinutuzumab	CD20 positif avant cellules B LAL
REGN1979	Rechute/réfractaire
C-CD19	Cellules B LAL
Denintuzumab mafodotine	Rechute/réfractaire
ADCT-402	Rechute/réfractaire
ADCT-301	Rechute/réfractaire
Inhibiteurs de protéase	
Bortézomib	Rechute/réfractaire en association avec une chimiothérapie
Inhibiteur de 3 -JAK	
Ruxolitinib	Cellule B à risque élevé nouvellement diagnostiquée avec remaniements CRLF2
6-récepteur de l'antigène chimérique (CAR) Cellules T	Rechute ou réfractaire en tant que pont vers l'Allo-HCT ou pour produire une rémission durable
Inhibiteurs de P13K/mTOR	Rechute/réfractaire

Source: Terwilliger 2017

Soins de soutien

Les soins de soutien consistent à aider tous les patients à gérer à la fois les symptômes de leur état et les effets secondaires qui peuvent survenir en raison du traitement. Les soins de soutien sont adaptés aux besoins individuels des patients et peuvent (doivent) être mis en oeuvre à tout moment pendant le continuum des soins contre le cancer. Le **module 5** fournit de plus amples détails sur la prestation de soins de soutien complets au patient atteint de LAL.

Gestion des crises précoces

Syndrome de lyse tumorale (TLS)

Le syndrome de lyse tumorale (TLS) est une pathologie qui se produit lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses combinées à une chimiothérapie à forte dose entraîne une lyse rapide des cellules tumorales pendant une courte période. La dégradation des cellules tumorales (cellules leucémiques) augmente les niveaux d'acide urique, de potassium et de phosphore plus rapidement que les reins

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

ne peuvent les enlever. L'insuffisance rénale et le décès peuvent survenir si le TLS n'est pas traité.

Les manifestations cliniques et la prise en charge des TLS sont présentées dans le **module 5**.

Syndrome inflammatoire/libération de cytokines (CRS)

Ce syndrome peut être mortel et peut survenir après l'administration des options thérapeutiques suivantes:

- Anticorps nus tels que le rituximab, l'alemtuzumab et l'OKT3
- Anticorps bispécifiques tels que le blinatumomab
- Thérapies de lymphocytes T adoptives telles que les lymphocytes T CAR
- Perfusion de cellules mononucléaires haploidentiques pour traiter la leucémie réfractaire

Les manifestations cliniques et la prise en charge du CRS sont présentées dans le **module 5**.

Hyperleucocytose (nombre de leucocytes > 10 x 10⁹/L)

La crise blastique leucémique (hyperleucocytose) est une élévation marquée des cellules de la leucémie dans le sang périphérique. Les seuils arbitraires pour définir l'hyperleucocytose vont de 50 000 à 100 000 cellules/mm³. Bien que l'hyperleucocytose soit relativement rare dans les cas de LAL, un sous-groupe de patients atteints de cette maladie peut développer une leucostase; une urgence oncologique mettant en danger le pronostic vital où les cellules leucémiques (typiquement, mais pas toujours, des blastes immatures) sont considérées comme causant un dysfonctionnement des organes par une altération de la perfusion microvasculaire. Les lits microvasculaires pulmonaires et du SNC sont le plus souvent affectés.

Les manifestations cliniques et la prise en charge du CRS sont présentées dans le **module 5**.

Neutropénie fébrile

Les neutrophiles sont essentiels pour assurer la défense de l'hôte contre les infections, en particulier les infections bactériennes et fongiques. La neutropénie est un effet secondaire commun de la chimiothérapie et de la LAL. La durée et le **nadir** de la neutropénie sont corrélés avec l'incidence de la fièvre et des infections, qui non seulement causent une morbidité et une mortalité importantes, mais peuvent aussi compromettre la poursuite du traitement (Heinz, 2017). La fièvre pendant une neutropénie induite par la chimiothérapie peut être la seule indication d'une infection sous-jacente grave, car les signes et symptômes d'inflammation sont généralement atténués.

Les manifestations cliniques et la prise en charge de la neutropénie fébrile sont présentées dans le **module 5**.

Incidences sur les soins infirmiers des agents couramment utilisés dans les cas de LAL

En ce qui concerne tous les médicaments et agents chimiothérapeutiques administrés, les patients et leurs aidants doivent recevoir des informations sur:

- le mécanisme d'action
- la voie et la durée de l'administration
- les effets secondaires possibles et attendus
- les mesures de soins personnels

Agents nécessitant des précautions particulières

Inotuzumab: La cytoréduction (hydroxyurée ou une combinaison de stéroïdes et de vincristine) doit être envisagée avec une numération leucocytaire > 10 000 cellules/mL.

Blinatumomab: Une cytoréduction (avec des stéroïdes) doit être envisagée avec une numération leucocytaire > 15 000 cellules/mL, car une charge tumorale élevée peut augmenter les risques de toxicité. Surveiller le syndrome de libération de cytokine (CRS) chez les patients. Surveillez intensément les patients pour déceler une toxicité neurologique, qui peut inclure confusion, difficulté à trouver des mots, somnolence, ataxie, tremblements, convulsions ou syncopes dès le premier signe de l'un de ces événements.

Tisagenlecleucel: Un syndrome sévère de libération de cytokines et/ou une toxicité neurologique peut survenir. La prophylaxie avec des médicaments antiépileptiques peut être envisagée au cours du premier mois après la perfusion de tisagenlecleucel. Une neutropénie sévère, un épuisement des cellules T et une aplasie des cellules B peuvent survenir et peuvent être gérés par un facteur de croissance, un traitement antimicrobien prophylactique ou une immunoglobuline intraveineuse.

Asparaginase: Il y a une incidence significative de réactions d'hypersensibilité avec les produits d'asparaginase dans certains schémas. Les réactions allergiques plus graves, urticaires ou anaphylaxies sont particulièrement préoccupantes, car ces réactions peuvent être associées à des anticorps neutralisants et à un manque d'efficacité (NCCN 2019). L'asparaginase doit être arrêtée de façon permanente chez les patients présentant une réaction anaphylactique sévère. Il existe 3 formulations

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

d'asparaginase en usage clinique et les agents peuvent être modifiés chez les patients qui ont développé une réaction allergique. La prémédication antiallergique doit être administrée.

6- mercaptopurine (6-MP). Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la biodisponibilité du 6-MP et, par la suite, sur les soins aux patients. Le 6-MP oral peut avoir des concentrations de médicaments et de métabolites très variables chez les patients, ce qui peut être affecté par l'âge, le sexe et les polymorphismes génétiques. L'utilisation concomitante de certains agents chimiothérapeutiques comme le méthotrexate peut altérer la toxicité. L'effet des produits laitiers et de l'état de jeûne sur le métabolisme

6 -MP suscite une certaine controverse, ce qui conduit à la conclusion que l'observance des médicaments est plus importante que l'un ou l'autre de ces facteurs (Maese, 2018). Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patients présentant une hépatotoxicité ou une myélosuppression ou chez ceux qui sont hétérozygotes au niveau du gène TPMT.

Méthotrexate: La leucovorine est habituellement administrée 12 à 24 heures après l'administration du méthotrexate afin de « sauver » sélectivement les cellules normales des effets indésirables de méthotrexate causés par l'inhibition de la production de folates réduits.

Tableau 8: Incidences sur les soins infirmiers des agents et des schémas couramment utilisés dans le traitement de la LAL

Médicament/Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
6-mercaptopurine (6-MP) (Thioguanine) Antimétabolite Orale	Myélosuppression: apparition 7 à 10 jours après l'administration; hépatotoxicité à des doses > 2,5 mg/kg/jour	Surveillance de la CBC; surveillance des signes et symptômes de myélosuppression; surveillance des LFT
Blinatumomab BiTE(R) un engager bispécifique des cellules T	myélosuppression, syndrome de libération de cytokines, toxicité neurologique	Suivre strictement les instructions de préparation et d'administration du produit; Surveiller les complications neurologiques et informer le patient sur les signes et symptômes de celui-ci; Surveiller les signes et symptômes de l'infection. et surveiller CRS
Clofarabine Antimétabolite IV	Myélosuppression; hypertension artérielle élevée; vomissements, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, anorexie; augmentation de la créatinine; maux de tête; changements cutanés; tachycardie; douleur dans les membres	Surveiller la fonction hépatique et rénale; Évaluer les changements cutanés et fournir une lotion hydratante non parfumée au besoin; Surveiller la fonction cardiaque; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Corticostéroïdes (dexaméthasone, prednisone) Orale	Fatigue, amaigrissement de la peau, insuffisance surrénale, hyperglycémie, risque accru d'infection, leucocytose, amaigrissement osseux, ostéoporose, sautes d'humeur, changements de personnalité, prise de poids, diminution de la libido	Surveiller l'hyperglycémie/hypoglycémie; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé. Demandez de ne pas arrêter brusquement la prise de corticostéroïdes
Cytarabine, antimétabolite à forte dose (HiDAC) IV, IL	Myélosuppression; maux de tête; nausées/vomissements, stomatite, diarrhée; éruption cutanée; symptômes pseudo-U; alopecie; douleur oculaire	Surveiller la fonction rénale; surveiller les signes de toxicité cérébelleuse et arrêter le cas échéant; arrêter l'agent si la créatinine augmente rapidement; fournir des antiémétiques; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.
Inhibiteur de la tyrosine kinase du dasatinib (TKI) Orale	Myélosuppression; diarrhée, nausées; maux de tête; douleurs musculaires et osseuses; fièvre; éruption cutanée; rétention des fluides, prise de poids	Surveiller les effets secondaires et informer le patient à ce sujet; conseiller au patient de contacter un professionnel de santé en cas de gonflement, de prise de poids ou d'augmentation de l'essoufflement; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Médicament/Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
Daunorubicine Anthracycline IV	Douleur au site IV; myélosuppression; nausées, vomissements, diarrhée; stomatite; alopecie	Lancer les procédures recommandées pour prévenir l'extravasation du médicament; informer le patient sur les signes et symptômes de l'extravasation du médicament; fournir des instructions sur l'hygiène buccale adéquate; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur le risque accru d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de la santé
Doxorubicine Anthracycline IV	Nausées, vomissements; fatigue; alopecie; ulcération buccale; sensibilité au soleil; yeux larmoyants, perte de fertilité	Informar les patients sur les effets secondaires; Mettre en place des protocoles d'interventions pharmacologiques pour la prophylaxie des nausées/vomissements (benzodiazépines), pour les nausées/vomissements aigus (antagonistes des récepteurs 5-HT3, dexaméthasone, aprepitant, benzodiazépine); Conserver des morceaux de glaçon dans les joues, sucer des morceaux de glaçon ou boire de l'eau glacée pendant l'administration; Orienter vers un spécialiste de la fertilité
Etoposide Alcaloïde végétal Orale	Neutropénie, thrombocytopénie; alopecie; nausées, vomissements, stomatite, diarrhée; hypotension; rappel des radiations	Fournir des antiémétiques au besoin; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
G-CSF/filgrastim Cytokine SQ	Douleurs articulaires, osseuses; taux élevé de leucocytes; pyrexie, alcaline sérique élevée; maux de tête	Évaluer et traiter la douleur/l'inconfort
Idarubicine Anthracycline antibiotique antitumoral IV	Vésicante; myélosuppression; nausées, vomissements, diarrhée, stomatite; alopecie; anomalies du rythme cardiaque	Lancer les procédures recommandées pour prévenir l'extravasation du médicament; informer le patient sur les signes et symptômes de l'extravasation du médicament; surveiller la dose totale à vie; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé
Imatinib Inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) Orale	Myélosuppression; nausées/vomissements, diarrhée; maux de tête; éruption cutanée; douleurs musculaires et articulaires; prise de poids	Ce médicament ne pénètre pas adéquatement la barrière hémato-encéphalique; Surveiller la CBC; Surveiller les signes et symptômes de myélosuppression; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé; Fournir des antiémétiques; Surveiller l'état d'hydratation en cas de diarrhée sévère, de nausées/vomissements; Appliquer une lotion hydratante non parfumée.
Inotuzumab ozogamicine Anticorps monoclonal et médicament cytotoxique IV	LFT élevée; myélosuppression; nausées; troubles gastro-intestinaux; frissons	Prémédication pour prévenir les réactions liées à la perfusion; Surveiller étroitement les enzymes hépatiques; Surveiller la CBC; Surveiller les signes et symptômes de myélosuppression; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.
L-asparaginase	Réaction d'hypersensibilité possible; pancréatite, hémorragie; thromboembolie; hémorragie intracrânienne; thrombose cérébrale, ischémie ou accident vasculaire cérébral; hyperglycémie; hépatotoxicité	Administration de prémédication antiallergique; Surveiller les signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité; Évaluer les changements neurologiques chez le patient; Informer le patient sur les effets secondaires neurologiques possibles et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Médicament/Classe/ Voie d'administration	Effets secondaires potentiels	Gestion
Mercaptopurine Antimétabolite Orale	Myélosuppression; toxicité hépatique; nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, stomatite; perte de fertilité; difficultés respiratoires	Évaluer la CBC pour déceler les altérations de l'état hématologique; surveiller les LFT; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé; conseiller au patient de consulter un spécialiste de la fertilité s'il le souhaite; sensibiliser le patient à la nécessité de contacter un professionnel de santé en cas de difficultés respiratoires
Méthotrexate Antimétabolite IV, GI, IT, Orale	Neutropénie, thrombocytopénie; stomatite; vomissements; hépatotoxicité; azotémie (plus fréquente avec une dose élevée), hyperuricémie; neurotoxicité, toxicité pulmonaire; dysfonctionnement rénal	Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patients présentant une hépatotoxicité ou une myélosuppression, ou encore chez les patients âgés; Surveiller les signes et symptômes d'infection et de saignement; Surveiller la fonction rénale; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes/symptômes d'infection, sur les signes/symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.
Nélarabine Antimétabolite IV	Myélosuppression; nausées, diarrhée, constipation; toux; fatigue extrême; étourdissements, neuropathie périphérique; essoufflement; maux de tête; gonflement des pieds ou des chevilles, prise de poids	Surveiller les changements neurologiques; Surveiller les changements de poids; Informer les patients sur le maintien de l'énergie et sur les mesures visant à réduire la fatigue; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé.
Nilotinib Inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) Orale	Myélosuppression; éruption cutanée; maux de tête	Évaluer la CBC pour rechercher les altérations de l'état hématologique; demander au patient d'appliquer un produit hydratant pour la peau non parfumé au besoin; conseiller au patient de prendre de l'acétaminophène au besoin
Inhibiteur de la tyrosine kinase ponatinib (TKI) Orale	Hypertension; myélosuppression; hyperglycémie; hypophosphatémie; changements cutanés; hypertension artérielle; douleurs abdominales, constipation, nausées; maux de tête	Surveiller la valeur PA et alerter le patient quant aux signes et symptômes de l'hypertension; Surveiller la glycémie et alerter le patient quant aux signes et symptômes de l'hyperglycémie; Surveiller les LFT et les valeurs de chimie sanguine; Fournir des médicaments et des mesures pour réduire les troubles gastro-intestinaux.
Rituximab Anticorps monoclonal IV	Fièvre, frissons; faiblesse; nausées; maux de tête; toux; symptômes du rhume	Administration de prémédication antiallergique; peut causer une valeur PA faible temporairement; conseiller au patient de contacter un professionnel de santé si les effets secondaires deviennent graves
Vincristine Alcaloïde végétal IV	Vésicante; alopecie; constipation; myélosuppression	Lancer les procédures recommandées pour prévenir l'extrasation du médicament; informer le patient sur les signes et symptômes de l'extrasation du médicament; informer les patients sur les effets secondaires, y compris sur l'augmentation du risque d'infection, sur les signes et symptômes d'infection, sur les signes et symptômes de saignement, et sur le moment où il faut contacter un professionnel de santé

PA, pression artérielle; CBC, numération sanguine complète; GI, gastro-intestinal; LFT, tests de la fonction hépatique; IV, intraveineuse; SQ, sous-cutanée; numération leucocytaire, globules blancs
Sources: NCCN 2019; <http://chemocare.com/default.aspx>; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content>

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Références

- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Ph+ Leukemias. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:1783–1796
- DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage ALL or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007; 109:5136–5142
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424–447
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116–119
- Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult ALL salvage therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2011; 11:54–59
- Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Ph+ ALL. *Blood* 2011; 118:6521–6528
- Gokbuget N, Beck J, Bruggemann M, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). *Blood* 2012; 120:1493
- Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2017; 96:1775–1792
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic Leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl 5): v69–v82
- Hunault-Berer M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic Leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica*. 2011; 96:245–252
- Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:1547–1555
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Ph+ ALL. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(24):2542–2551
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult ALL. *Cancer*. 2004; 101(12):2788–2801
- Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous Leukemia. *Journal of the American Geriatric Society* 2011; 59:1837–1846
- Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized control trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: CALGB 9111. *Blood* 1998; 92:1556–1564
- Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic Leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108:465–472
- Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph+ ALL who failed imatinib: results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology* 2010; 85:164–170
- Maese L, Raetz E. Simplifying 6-MP delivery. *The Hematologist* 2018. Available at: <https://www.hematology.org/Thehematologist/Years-Best/8118.aspx>. Accessed December 2019
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Ph- ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:676–683
- O'Brien S, Thomas DA, Ravand F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone in elderly patients with acute lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2008; 113:2097–2101
- Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Ph+ ALL with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007a; 110:2309–2315

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

- Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Cancer* 2007b; 109:2068–2076
- Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid Leukemias. *Blood*. 2002; 100:1965-1971
- PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated February 2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>. Accessed October 2019
- Ribera JM, Garcia O, Oriol A, et al. PETHEMA group: Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit patients with acute lymphoblastic Leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leukemia Research* 2016; 41:12-20
- Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016; 128:774-782
- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic Leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-3767
- Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic Leukemia: challenges & current approaches. *International Journal of Hematologic Oncology* 2018; <https://doi.org/10.2217/ijh-2017-0023>
- Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic Leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010; 24:715-720
- Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic Leukemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *British Journal of Haematology* 2012; 157:463-471
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>. Accessed October 2019
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic Leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; 7, e577; doi:10.1038/bcj.2017.53
- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Ph- precursor B-lineage ALL. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:3880–3889
- Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012; 120:5185–5187
- Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage ALL patients results in high response rate and prolonged Leukemia-free survival. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2493–2498
- Wieduwilt MJ. Treatment of ALL in Adults. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 167-181

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Annexe 1. Résumé des options de traitement des cas de LAL

Algorithme de traitement

La chimiothérapie comprend une thérapie d'induction d'une durée de 1 à 2 mois, des cycles de consolidation (alternance) de 6 à 8 mois et un traitement d'entretien de 2 à 2,5 ans. Un traitement prophylactique pour prévenir la rechute du SNC est obligatoire.

Thérapie anticorps

immunoconjugués anti-CD22 dirigés contre le CD22 en cours d'étude

Anti-CD19; activation des lymphocytes T des patients dirigés contre CD19

Bispécifique (CD3/CD19) blinatumomab en cours d'étude et déjà inscrit pour adulte R / R LAL, adulte MRD + LAL, pédiatrique R / R LAL

Cellules T modifiées par les récepteurs d'antigènes chimériques dirigées contre le CD19 en phase de développement précoce

Thérapie ciblée avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la LAL Ph+

Un inhibiteur de la tyrosine kinase doit être associé à une chimiothérapie en première ligne. L'inhibiteur de la tyrosine kinase imatinib (400—800 mg/jour) doit être administré en continu, également après le HCT. Une surveillance prolongée de la BCR-ABL-1 est recommandée, ainsi que le dépistage de la mutation de résistance. En cas de MRD persistante, d'augmentation du niveau de MRD ou de mutation de résistance, passer à un inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième ou troisième génération.

HCT

Allo HCT en CR1 améliore significativement la SG et l'EFS chez les patients à haut risque/patients MRD+, et constitue la meilleure option post-rémission pour les LAL PH+ et les LAL MLL avec remaniement.

Les schémas de conditionnement sont adaptés à l'âge avec un HCT complet allo versus RIC chez les patients âgés ou des patients qui n'ont pas de conditionnement complet. Le rôle de l'HCT automatique doit être étudié chez les patients négatifs au MRD, dans le cadre des essais cliniques. Tous les patients affichant une CR ≥ 2 sont candidats pour l'HCT allo.

Options pour les cas de rechute de LAL/de LAL réfractaire

Un examen diagnostique complet est nécessaire pour exclure ou révéler les aberrations clonales et pour fournir des bases en vue de thérapies ciblées. Traitement différent pour les patients ayant une durée de rémission courte ou longue ($>18/24$ mois) où la réinduction est envisagée; il n'y a pas de traitement standard de réinduction établi, les nouveaux médicaments sont le plus souvent utilisés.

LAL, leucémie lymphoblastique aiguë; Ph, Philadelphie; MRD, maladie résiduelle mesurable; SNC, système nerveux central; Ph+, Philadelphie positif; HCT, hématopoïétique; Allo-HCT, HCT allogénique; CR1, première rémission complète; OS, survie globale; EFS, survie sans événement; RIC, conditionnement intensité réduite; Auto-HCT, HCT autologue; CR ≥ 2 , deuxième rémission complète ou ultérieure. Adapté de: Hoelzer, 2016.

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Ressources

Ressources pour les professionnels de santé

Schéma de traitement de la leucémie: leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/Leukemia-treatment-regimens-acute-lymphoblastic-Leukemia-all/ https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hematology/acute-lymphoblastic-Leukemia-2/
Informations détaillées sur les agents utilisés dans le traitement du cancer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Conseil britannique de la recherche médicale. Mise à jour sur les activités de recherche sur le cancer	https://mrc.ukri.org/
Cancer Research UK. Informations sur le cancer et les traitements du cancer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Conseil britannique de la recherche médicale. Mise à jour sur les activités de recherche sur le cancer	https://mrc.ukri.org/
Institut national de la santé et de l'excellence des soins. Lignes directrices fondées sur des données probantes et mises à jour sur le traitement du cancer	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Deutsche Krebsgesellschaft: Une liste des centres de lutte contre le cancer dans 6 pays européens fournie en anglais et en allemand	https://www.oncomap.de/centerso
Institut national de la santé et de l'excellence des soins. Lignes directrices fondées sur des données probantes et mises à jour sur le traitement du cancer	https://www.nice.org.uk/
Informations sur les activités de recherche. En allemand	https://www.krebsgesellschaft.de/
Réseau national complet sur le cancer (RCNC)	https://www.cancer.gov/types/Leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Recherche d'information sur les essais cliniques appuyés par l'Institut National du cancer	https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search

Ressources pour les patients et les familles

Informations sur les agents de chimiothérapie, y compris sur la gestion des effets secondaires. Parrainé par Cleveland Clinic, États-Unis	http://chemocare.com/default.aspx
Pouvoir des patients. Informations sur la LAL et son traitement	https://patientpower.info/search/?center=&query=acute+lymphoblastic+Leukemia
Champions du cancer. Chimiothérapie, Immunothérapie, Thérapie ciblée. Quelle est la différence?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Cancer Research UK. Information sur le cancer et les traitements contre le cancer ciblés sur les patients	https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer
Informations sur les causes, les symptômes, les types et le traitement de TOL de la LeukemiaNet Européen	https://www.Leukemia-net.org/content/patients/Leukemias/all/e4417/infoboxContent4418/ALL.pdf
Information sur la leucémie aiguë/le cancer. En néerlandais et en anglais	https://www.hovon.nl
Renseignements sur les sujets généraux liés au cancer et faits saillants de la recherche. En allemand	https://www.krebsgesellschaft.de/

Module IV: Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

En bref

- Il est difficile de classer les problèmes rencontrés par les patients atteints de leucémie aiguë comme étant liés strictement à la maladie ou strictement au traitement
- La myélosuppression (qui se manifeste par une anémie, une thrombocytopénie et une neutropénie) est un effet secondaire commun et attendu du traitement ainsi qu'une conséquence de la leucémie aiguë elle-même
- La mucosite, lésion de l'épithélium muqueux causée principalement par la chimiothérapie, peut être extrêmement douloureuse et conduire à d'autres problèmes tels que la perte de poids, l'anorexie, la déshydratation et l'infection
- Les mesures de soutien doivent être adaptées pour répondre aux besoins individuels des patients en fonction de facteurs tels que l'âge, l'état des performances, l'étendue de la cytopénie, les risques de complications infectieuses, l'état pathologique et les agents spécifiques utilisés dans le traitement.
- Les aidants naturels sont mis au défi d'assimiler des renseignements complexes et, à mesure que le domicile devient le cadre des soins continus, ils doivent acquérir des compétences pour fournir non seulement de l'aide dans le cadre des activités de la vie quotidienne, mais aussi dans le cadre d'activités généralement considérées comme relevant du domaine des soins infirmiers ou du traitement médical.

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

- A. Introduction
- B. Gestion des situations de crise précoce
 - 1. Syndrome de lyse tumorale
 - 2. Saignement aigu
 - 3. Hyperleucocytose
 - 4. Syndrome de libération de cytokine
- C. Prise en charge des effets secondaires de la maladie et traitement
 - 1. Problèmes courants
 - 2. Neutropénie fébrile
- D. Considérations chez les personnes âgées atteintes de leucémie aiguë
- E. Prise en charge du patient subissant une greffe de cellules hématopoïétiques
 - 1. Complications courantes
 - 2. Questions psychosociales
 - 3. Questions de santé à plus long terme
- F. Problèmes psychosociaux et psychosexuels liés à la leucémie aiguë et à son traitement
 - 1. Difficultés
 - 2. Activité sexuelle
 - 3. Questions relatives à la fertilité
- G. Soins de soutien
 - 1. Pharmacologique
 - 2. Transfusions de produits sanguins
 - 3. Nutrition, physiothérapie, exercice
 - 4. Soins pour l'aidant
- H. Survie au cancer
- I. Soins de fin de vie
- J. Initiatives éducatives pour les patients et les familles
- Références
- Ressource

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Introduction: Prise en charge du patient atteint de leucémie aiguë

Le diagnostic de leucémie aiguë chez les patients et leurs familles est une période remplie de peur, d'incertitude et de nombreuses questions (Albrecht 2014). Le patient est confronté à une modification soudaine du mode de vie, qui à son tour a un impact sur presque toutes les dimensions de la vie quotidienne. Le mauvais pronostic associé à la leucémie aiguë chez l'adulte peut encore aggraver la détresse concernant l'incertitude quant à l'avenir et la peur de mourir (Nørskov 2019); si elle n'est pas traitée, la leucémie aiguë peut être fatale en quelques semaines.

Contrairement à d'autres types de cancer, la trajectoire de la leucémie aiguë implique un début aigu suivi d'un traitement intensif, souvent compliqué par une charge importante des symptômes qui peut avoir des effets profonds sur le bien-être physique, émotionnel et psychologique et le fonctionnement (Chen 2018; Bryant 2015; Albrecht 2014; Papadopoulou 2013; Oliva 2011). Dans une étude menée pour mieux comprendre l'expérience des symptômes, des améliorations significatives de la santé physique mondiale, des diminutions significatives de la fatigue, de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil ainsi que des augmentations significatives de la qualité de vie (QV) ont été rapportées par les patients à la sortie de l'hôpital après thérapie d'induction (Bryant 2018).

Le traitement de la leucémie aiguë a radicalement changé au cours des dernières années, ce qui a permis d'améliorer considérablement les taux de réponse et de survie par rapport aux options de traitement antérieures. À quelques exceptions près, il est difficile de classer les problèmes rencontrés par les patients atteints de leucémie aiguë comme étant strictement liés à la maladie ou strictement au traitement. Fournir le traitement de soutien nécessaire à ces problèmes est un élément essentiel de la prise en charge globale de la leucémie aiguë.

Gestion des situations de crise précoce

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (TLS) est une pathologie qui se produit en raison de la destruction rapide des cellules tumorales; il est considéré comme une urgence métabolique oncologique en raison de mauvais résultats cliniques si elle n'est pas reconnue et non traitée. Le syndrome peut survenir spontanément, mais survient

principalement avec la chimiothérapie par induction et est souvent évident dans les 12-72 heures suivant le début du traitement cytotoxique.

Manifestations cliniques et de laboratoire de TLS::

- Hyperuricémie (acide urique > 8 mg/dl)
 - Hyperphosphatémie (phosphore > 4,5 mg/dl)
 - Hyperkaliémie (potassium > 6 mmol/L)
 - Hypocalcémie (calcium corrigé < 7 mg/dl, Ca ionisé < 1,1)
 - Élévation marquée du lactate déshydrogénase (LDH)
 - Lésion rénale aiguë
 - Arythmies cardiaques
 - Convulsion/irritabilité neuromusculaire
- Adapté de: Emadi 2018

Les symptômes sont généralement non spécifiques et peuvent inclure:

- Nausées avec ou sans vomissements
- Manque d'appétit et de fatigue
- Urine foncée, diminution du débit urinaire ou douleur au flanc
- Engourdissement, convulsions ou hallucinations
- Crampes musculaires et spasmes
- Palpitations cardiaques

La prophylaxie standard du TLS comprend l'hydratation avec diurèse, l'administration d'allopurinol ou le traitement à la rasburicase. La rasburicase est une forme recombinante génétiquement modifiée de l'enzyme urate oxydase et doit être considérée comme un traitement initial chez les patients présentant une augmentation rapide du nombre de blastes, un taux élevé d'acide urique ou des signes d'altération de la fonction rénale (NCCN 2019). Un avantage de la rasburicase par rapport à l'allopurinol est qu'elle fournit une dégradation rapide de l'acide urique sérique, éliminant le besoin d'alcalinisation urinaire. Cependant, la rasburicase peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris une anaphylaxie chez certains patients.

Le traitement de TLS comprend

- Fluides intraveineux
- Allopurinol, en particulier la rasburicase
- Correction des déséquilibres électrolytiques

Saignements aigus

Les patients atteints de leucémie aiguë sont prédisposés à des anomalies de saignement et de coagulation. Ce risque provient d'une thrombocytopénie induite par la

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Organe/Lieu	Signes/symptômes de saignement
Risque modéré de saignement avec numération plaquettaire $< 20,000 - 50,000 \times 10^9/L$	
Peau	Peau Pétéchie
Cavité buccale	Saignement gingival
Appareil génito-urinaire	Excès menstruel, hématurie
Risque de saignement sévère avec numération plaquettaire $\leq 20,000 \times 10^9/L$	
Saignement intracrânien	Maux de tête sévères, raideur du cou, vomissements, confusion
Hémorragie pulmonaire	Hémoptysie, difficulté respiratoire, cyanose
Hémorragie gastro-intestinale	Hématochézie, tabourets foncés/goudron

chimiothérapie, de troubles de la coagulation ou de la suppression de la production plaquettaire causée par une infection grave.

Le traitement prophylactique des saignements peut inclure:

- Transfusions plaquettaires
- Administration de Mesna
- Administration d'acide tranexamique

Hyperleucocytose (crise aiguë de la leucémie)

- L'hyperleucocytose est présente au diagnostic chez jusqu'à 20 % des patients atteints de LAM (Male 2018), mais elle est relativement rare dans les cas de LAL
- Les manifestations pulmonaires peuvent aller des troubles respiratoires légers à l'hypoxie grave engageant le pronostic vital
- Les symptômes neurologiques peuvent aller de la légère confusion à la somnolence en passant par la stupeur et le coma; des déficits neurologiques focaux plutôt que globaux peuvent être observés. Les signes et symptômes courants comprennent: maux de tête, vision floue, perte visuelle, instabilité de la marche, acouphènes, déficits du nerf crânien, hémorragie rétinienne, oedème papillaire et rigidité nucale.
- Autres manifestations cliniques: infarctus aigu du myocarde/arythmie; ischémie intestinale/infarctus; insuffisance rénale aiguë; ischémie des membres; priapisme.

Idéalement, l'hyperleucocytose doit être évitée par l'administration précoce d'un traitement cytotoxique, par exemple en utilisant un schéma d'induction 7 + 3. Cependant, ce n'est pas toujours possible. Les mesures de gestion de l'hyperleucocytose comprennent:

1) chimiothérapie cytotoxique: le traitement le plus efficace et le plus bénéfique, mais peut ne pas être immédiatement disponible si un diagnostic n'a pas été confirmé

2) hydroxyurée: recommandé si les symptômes sont bénins

3) leukaphérèse: limitée aux patients présentant des symptômes de leucostase probables ou très probables (Mâle, 2018; Rölling, 2015).

Syndrome de libération de cytokine

Le syndrome de libération de cytokine (CRS) peut survenir après le traitement par certains types d'immunothérapie, tels que les anticorps monoclonaux et les cellules T CAR. Il est causé par une grande libération rapide de cytokines dans la circulation sanguine à partir des cellules immunitaires affectées par l'immunothérapie

Manifestations cliniques du CRS:

- Fièvre, frissons, fatigue, anorexie, myalgie, arthralgie
- Maux de tête, altération de l'état mental, délire, aphasie, hallucinations, tremblements, démarche anormale, convulsions
- Éruption cutanée
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Tachypnée, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Tachycardie hypotension, augmentation du pouls, cardiomyopathie
- Azotémie, élévation de la créatinine
- Transaminite, hyperbilirubinémie

Adapté de: Emadi 2018

La gestion du CRS comprend:

- Stade 1 (symptômes non mortels) et Grade 2 (symptômes nécessitant des interventions modérées) en l'absence de comorbidités: Soins de soutien incluant le traitement de la neutropénie fébrile; surveillance de l'équilibre hydrique; administration de médicaments antipyrétiques; surveillance étroite de la fonction cardiaque, rénale et hépatique
- Stade 2 (avec comorbidités et chez les patients plus âgés), Stade 3 (symptômes nécessitant un traitement agressif), Stade 4 (présence de symptômes potentiellement mortels): Soins de soutien agressifs et tocilizumab avec ou sans corticostéroïdes (Emadi, 2018)

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Prise en charge des effets secondaires de la maladie et traitement

Prise en charge des problèmes courants chez les patients atteints de leucémie aiguë

Myélosuppression, qui se manifeste par une réduction des globules rouges (provoque l'**anémie**), les neutrophiles (**neutropénie**; provoque un risque accru d'infection) et les plaquettes (**thrombocytopénie**; provoque un risque accru de saignement), est un effet secondaire courant et attendu des thérapies utilisées dans la leucémie aiguë et une conséquence de la leucémie aiguë elle-même. La gravité des effets secondaires de l'anémie, de la neutropénie et de la thrombocytopénie dépendra de la faiblesse de la numération sanguine des globules rouges, des neutrophiles et des plaquettes, respectivement, et de la durée de la faiblesse de la numération sanguine.

L'anémie et la thrombocytopénie sont généralement traitées au moyen d'un dispositif transfusionnel (tableau 1).

La **fatigue** est ressentie par la majorité des patients et peut être l'une des principales causes de la diminution du fonctionnement physique et de la qualité de vie (Snowden, 2011). Les causes de la fatigue sont multifactorielles et comprennent les causes traitables (anémie) ainsi que les causes psychologiques et liées au traitement (médicaments de sédation). La fatigue liée au cancer, comparativement à la fatigue chez les personnes en bonne santé, est moins susceptible d'être soulagée par le repos, est plus pénible et diffère dans les profils d'évolution quotidiens (Glaus, 1996). Malheureusement, la fatigue est souvent sous-reconnue par les professionnels de santé. L'utilisation d'un outil ou d'une échelle d'évaluation de la fatigue peut faciliter la collecte systématique et complète de données sur l'expérience de fatigue du patient.

Risque d'infection: Conséquence d'une **neutropénie** et d'une **immunosuppression**; le risque varie selon le type/la quantité de chimiothérapie reçue, le schéma de conditionnement pour une greffe de cellules hématopoïétiques (HCT) et d'autres affections comorbides. Les mesures préventives sont primordiales pour réduire le risque et la gravité de l'infection, mais il est tout aussi important de reconnaître rapidement les signes et symptômes de l'infection et de commencer rapidement un traitement approprié. Les décisions concernant l'utilisation et le choix des antibiotiques pour prévenir et traiter les infections doivent être prises individuellement et en institution.

Thrombocytopénie: Nombre anormalement bas de plaquettes, défini comme $< 100\,000/\text{mm}^3$. Le risque de saignement grave augmente à mesure que le niveau plaquettaire diminue, et un risque de saignement spontané est associé à une numération plaquettaire $< 20\,000/\text{mm}^3$. Les résultats des essais cliniques montrent

des résultats similaires chez les patients qui ont reçu des transfusions plaquettaires prophylactiques à un niveau de $10\,000/\text{mm}^3$ plutôt que de $20\,000/\text{mm}^3$.

Toxicité cérébelleuse: Effet secondaire (dépendant de la dose) de la cytarabine (ARA-C) qui commence habituellement par des effets cérébraux (c.-à-d. somnolence, confusion, désorientation, perte de mémoire et dysfonction cognitive) et des signes cérébelleux tels que dysarthrie, ataxie, dysphagie et démarche instable. Les symptômes disparaissent généralement une fois la cytarabine arrêtée. Le risque d'apparition augmente en présence d'une insuffisance rénale et chez les patients > 60 ans.

Alopécie: Peut survenir après l'administration de certains agents de chimiothérapie et est fréquente après la transplantation. Implique la perte de cheveux et de poils de la tête et du corps et est temporaire; les cheveux repousseront une fois la chimiothérapie terminée.

Problèmes gastro-intestinaux (GI): Les symptômes gastro-intestinaux courants dans ce schéma comprennent:

- **mucosite buccale**
- oesophagite
- nausée
- vomissements
- diarrhée

Mucosite buccale ou stomatite: Lésions de l'épithélium muqueux causées principalement par la chimiothérapie qui peuvent être extrêmement douloureuses et entraîner d'autres problèmes comme la perte de poids, l'anorexie, la déshydratation et l'infection (Pallera, 2004; Sonis, 2004; Brown, 2004). Des cas plus faibles de mucosite de stade 3 à 4 ont été rapportés chez des patients qui suçaient des glaçons ou qui avaient bu de l'eau glacée pendant des perfusions plus courtes de chimiothérapie (Svanberg, 2010).

Neuropathie périphérique (PN): Un dysfonctionnement neurologique des neurones périphériques, moteurs, sensoriels et autonomes (EONS 2012a); associé à l'utilisation de la vincristine et peut être débilitant chez certains patients (Ludwig, 2010). La PN peut avoir une incidence sur la qualité de vie en raison des effets physiques, sociaux et psychologiques d'une douleur neuropathique non soulagée (Tariman, 2008). Il n'existe actuellement aucun médicament efficace pour soulager les symptômes neuropathiques.

Complications pulmonaires: L'hémorragie alvéolaire diffuse, caractérisée par l'apparition aiguë d'infiltrats alvéolaires et d'hypoxémie, est une complication potentiellement mortelle. Les facteurs de risque comprennent l'avancée en âge, le HCT allogénique et le conditionnement myéloablatif (Majhail, 2006). Le traitement se compose de corticostéroïdes et de soins de soutien.

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Tableau 1: Prise en charge des problèmes courants chez les patients atteints de leucémie aiguë^a

Problème	Présentation clinique	Gestion
Alopécie	Perte complète de cheveux	Enseigner au patient la cause et la durée de l'alopécie; fournir un soutien psychosocial; conseils concernant la protection de la perruque et de la tête
Anémie	Fatigue; essoufflement; douleur thoracique à l'effort; palpitations cardiaques; pâleur de la peau et des muqueuses	Évaluer les signes et les symptômes; fournir des informations sur l'apparition prévue de l'anémie; transfusions sanguines
Anorexie	Perte de poids; changements de goût; détérioration de l'état général; fatigue; nausées, vomissements, diarrhée	Examiner les médicaments comme source de problème; fournir des suppléments alimentaires, hydratation IV; petits repas fréquents, numération calorique; poids hebdomadaire; consulter un nutritionniste; identifier et corriger la cause sous-jacente
Toxicité cérébelleuse	Somnolence, désorientation, dysfonction cognitive; dysphagie, démarche instable	Effectuer une évaluation neurologique avant chaque dose; interrompre la cytarabine en cas de signes ou de symptômes.
Constipation	Les symptômes peuvent aller de la diminution occasionnelle/intermittente de la défécation à des conséquences potentiellement mortelles (obstruction)	Maintenir un apport élevé en fluides et un régime alimentaire riche en fibres si cela est médicalement approprié; augmenter l'activité physique; envisager des laxatifs et des stimulants
Diarrhée	Augmentation de la fréquence des selles, selles molles/liquides, crampes abdominales, déshydratation, perte de poids	Examiner les médicaments en tant que cause possible; évaluer les niveaux d'électrolytes; administrer des médicaments anti-diarrhéiques en l'absence d'infection gastro-intestinale; maintenir/augmenter l'apport de fluides; remplacer les électrolytes; obtenir un échantillon de selles pour l'évaluation des agents pathogènes entériques; fournir des compléments alimentaires, en cas de besoin
Hémorragie alvéolaire diffuse	Essoufflement, hémoptysie, fièvre, douleur thoracique, toux	Évaluer régulièrement les complications pulmonaires; demander aux patients de contacter immédiatement un professionnel de santé en cas de symptômes.
Œil		Corticostéroïde collyre aux deux yeux quotidiennement pour les problèmes oculaires liés à la cytarabine à forte dose
Fatigue	Diminution de l'énergie; impossibilité/difficultés à accomplir les activités de la vie quotidienne; insomnie; ne se sent pas reposé après avoir dormi la nuit; faiblesse généralisée	Encourager l'activité physique; évaluer l'apport nutritionnel; établir des périodes régulières de sommeil et de réveil; conseiller le patient afin qu'il puisse planifier et prioriser ses activités quotidiennes; orienter vers la physiothérapie
Cystite hémorragique	Hématurie; miction douloureuse; urgence/fréquence urinaire; douleurs abdominales inférieures; nycturie; incontinence urinaire	Évaluation et reconnaissance des signes et symptômes communs; hydratation IV; analgésiques
Infection: prévention		Hygiène des mains; précautions de contact pour les organismes résistants; respect des recommandations générales de lutte contre les infections; Soins appropriés du cathéter veineux central; Manipulation et lavage/cuisson complète des aliments en toute sécurité; Administration de facteurs stimulants des colonies (CFS); prophylaxie antibiotique; prophylaxie antifongique; prophylaxie de la pneumonie à pneumocystose; prophylaxie antivirale
Infection: gestion	Fièvre, frissons, myalgie, malaise, nausée, hypotension, hypoxie; septicémie (température > 38,5 °C, tachycardie, faiblesse musculaire, fatigue, confusion, chute de la pression artérielle)	Surveiller régulièrement les signes et symptômes d'infection (cavité buccale, site de sortie du cathéter); administration de G-CSF jusqu'à la récupération des neutrophiles; réduire la dose du médicament ou cesser si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm ³ ; prophylaxie infectieuse avec des antibactériens, des antiviraux et des antifongiques; surveiller les signes et symptômes de l'infection; en cas de fièvre, prescrire des antibiotiques à large spectre, de l'acétaminophène, de l'hydratation, une gestion des symptômes

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Problème	Présentation clinique	Gestion
Nausée	Anorexie, perte de poids; diminution de la turgescence cutanée, déshydratation; malnutrition si grave	Évaluer les profils de nausées; déterminer les intolérances alimentaires; déterminer le type de nausées (aiguës, retardées, anticipatives, percée, réfractaires); peut nécessiter des fluides IV ou un soutien nutritionnel si grave
Ulcérations buccales (mucosite/stomatite)	Douleur, érythème, ulcération de la muqueuse buccale; difficultés de déglutition	Soins bucco-dentaires 5-6 fois/jour; administration d'analgésiques locaux/systémiques; modifications diététiques (aliments humides/mous; évitement des aliments acides, épicés et salés)
Douleur	Rapport du patient d'une nouvelle douleur ou d'un changement dans la douleur existante	Évaluation systématique de la douleur à tous les stades de la maladie; évaluation de l'effet des analgésiques et modification du type d'agent, titrage des doses à l'efficacité; radiothérapie locale peut apporter un soulagement de la douleur; consultation d'un spécialiste de la douleur si nécessaire
Septicémie	Température ≥ 38 °C; frissons, tremblements, peau décolorée/moite; « sensation de malaise »; diminution de la miction; changements dans l'état mental; tachycardie; tachypnée; hypotension	Surveillance fréquente de la VS et évaluation des changements subtils dans l'état; oxygénothérapie; cultures sanguines; antibiotiques IV; hydratation IV
Éruption cutanée, peau sèche	Symptômes généralement auto-limitatifs	Antihistaminiques pour le traitement symptomatique; évaluation des réactions médicamenteuses graves potentielles
Thrombocytopénie	Saignement des muqueuses/gastro-intestinal; augmentation des ecchymoses, difficultés à arrêter les saignements; pétéchies; suintement du site de sortie du cathéter	Obtenir des antécédents de saignement chez les patients; prendre des précautions en matière de saignement; surveiller le nombre différentiel et plaquettaire de CBC, examen des muqueuses, des scléroses et de la peau; évaluation neurologique pour rechercher les symptômes de saignement intracrânien; réduire la dose de médicament ou cesser si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000/mm ³
Vomissements	Légers (1 épisode/24 heures) à plus sévères (6 épisodes/24 heures); conséquences potentiellement mortelles si graves	Peut être auto-limitatif; proposer des antiémétiques; éviter les stimuli nocifs; peut nécessiter des IV de fluides ou un soutien nutritionnel si grave

^a Les problèmes présentés dans ce tableau peuvent être liés à la leucémie aiguë elle-même, aux effets secondaires du traitement et/ou aux effets secondaires/complications de la greffe de cellules hématopoïétiques; ^b Doit être administré aux patients à risque de pneumonie à Pneumocystose CBC, numération sanguine complète; G-CSF, facteur stimulant la colonie de granulocytes; IV, intraveineux; VS, signes vitaux; Références: EONS 2012b; Kenyon 2018; Majhail 2006; Snowden 2011; Tariman 2008; Wallhult 2018; Wilson 2018

Neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile est définie comme une température orale supérieure à 38,3 °C ou deux lectures consécutives de > 38 °C pendant 2 heures et une numération absolue de neutrophiles (CNA) inférieure à $0,5 \times 10^9/L$, ou qui devrait tomber en dessous de ce niveau. Les faibles taux de neutrophiles sont le résultat de la leucémie aiguë, du

traitement par des agents chimiothérapeutiques et des schémas de conditionnement utilisés pour le HCT. Une rupture de l'intégrité de la muqueuse est un facteur de risque de développer une bactériémie. Étant donné que le patient est neutropénique, il se peut que les signes et symptômes typiques d'infection (c.-à-d. chaleur et gonflement) ne soient pas présents.

Tableau 2: Gestion de la Neutropénie fébrile

Étape de la gestion	Activité
Mesures préventives	Bon lavage des mains/hygiène Éviter le contact avec des personnes présentant des symptômes d'infection Hygiène buccale et soins de la peau pour maintenir la barrière muqueuse Surveillance systématique des cultures de dépistage des infections bactériennes et/ou fongiques Antimicrobiens pour la prophylaxie des pathogènes bactériens, viraux et fongiques ^a Administration du G-CSF
Évaluation	Évaluer la fonction circulatoire et respiratoire, tractus gastro-intestinal; peau; région périnéale/écoulement génito-urinaire; oropharynx; système nerveux central

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Tableau 2: Gestion de la Neutropénie fébrile

Étape de la gestion	Activité
Traitement	Lancement rapide d'une couverture antibiotique à large spectre Cultures sanguines à partir de sang périphérique et de lignes centrales; cultures d'expectorations et de selles, analyse d'urine; Radiographie pulmonaire/tomodensitométrie Traitement antifongique empirique si la fièvre est persistante pendant 4 jours
HCT	La prophylaxie virale peut être maintenue pendant de longues périodes et à des doses plus élevées. Traitement requis si le patient est séropositif au CMV. En raison du risque élevé d'infection par un organisme encapsulé, TMP/SMX peut être administré à titre prophylactique.

^a L'utilisation doit être limitée aux patients présentant un risque élevé de neutropénie fébrile; CMV, cytomégalovirus; G-CSF, facteur stimulant la colonie de granulocytes; HCT, transplantation de cellules hématopoïétiques.

Adapté de: Lucas 2018; Klastersky 2016

Les décisions concernant l'utilisation et le choix des antibiotiques pour prévenir et traiter les infections doivent être prises au niveau de l'établissement individuel. D'autres mesures prophylactiques et de traitement de la neutropénie comprennent:

- Le lancement d'un traitement antimicrobien empirique à large spectre est une nécessité absolue pour les patients fébriles qui sont profondément neutropéniques
- Les transfusions de globules blancs peuvent être bénéfiques chez certains patients atteints de moelle aplasique et d'infections graves qui ne répondent pas aux antibiotiques
- Antibiotiques prophylactiques administrés à des patients présentant une granulocytopenie profonde et prolongée
- Les cultures de surveillance en série peuvent être utiles pour détecter la présence ou l'acquisition d'organismes résistants

Considérations chez les personnes âgées

En raison de la nature agressive de la plupart des schémas thérapeutiques, les personnes âgées atteintes de leucémie aiguë reçoivent très souvent un traitement par âge (voir **Modules 3 et 4**). Les patients plus âgés sont plus

susceptibles d'avoir de mauvais résultats en matière de santé, comme des périodes plus longues de neutropénie, des taux d'infection accrus et une plus longue durée de séjour à l'hôpital (Oran, 2012). Ils sont également moins susceptibles d'obtenir une rémission complète et de demeurer exempts de rechute que les patients plus jeunes (Klepin, 2014; Oliva, 2011). De plus, les schémas thérapeutiques peuvent modifier les capacités physiques et fonctionnelles, les résultats en matière de santé et la qualité de vie globale (Storey, 2017).

Des soins holistiques centrés sur le patient sont nécessaires pour mieux gérer les comorbidités et les symptômes chez les patients âgés atteints de leucémie aiguë (Storey, 2017). Cette approche peut entraîner une amélioration de la fonction physique et une amélioration de la qualité de vie dans cette population.

Prise en charge du patient subissant une greffe de cellules hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT) est une option de traitement intensif pour la leucémie aiguë. Les complications de l'HCT peuvent être graves et avoir des effets importants sur les résultats des patients, comme le fonctionnement physique et la qualité de vie (**tableau 3**) (Cohen, 2012; Mosher, 2011).

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Tableau 3: Complications de la transplantation de cellules hématopoïétiques

Pathologie	Caractéristiques cliniques et pathologiques distinctives
Acute GvHD	Éruption cutanée avec caractéristiques histologiques caractéristiques; ± fièvre, ± fuite vasculaire, ± hépatopathie cholestatique avec pathologie caractéristique; douleurs abdominales; diarrhée
GvHD chronique	Infections, lésions débilantes des tissus conduisant à une fibrose irréversible; concerne la peau, les yeux, la cavité buccale, le foie, le fascia
GvHD hyperaiguë	GvHD avec un début avant la greffe; GvHD typique, bien que souvent plus brusque et sévère
GvHD autologue	Implication principalement cutanée (éruption cutanée présentant des caractéristiques histologiques); ± diarrhée; les symptômes peuvent se chevaucher avec ceux du syndrome de greffe, bien que la fuite vasculaire soit moins importante
Rejet de greffe hématopoïétique	Fièvre, fuite vasculaire sans greffe, souvent avec récupération (hôte)

GvHD, greffe par rapport à la maladie de l'hôte
Adapté de: Spitzer 2015

Questions psychosociales

En plus des complications cliniques de l'HCT, les patients éprouvent des symptômes physiques et psychologiques déplorables comme une fatigue importante, une faiblesse, des troubles du sommeil, de l'anxiété, un manque d'appétit, des problèmes intestinaux et des douleurs (Cohen, 2012; Bevans, 2008). Les patients subissant un TH ont signalé une forte détérioration de la qualité de vie et une forte aggravation de la dépression au cours de l'hospitalisation, lesquelles étaient corrélées avec l'anxiété et la dépression de base (El-Jawahri, 2014). Les patients peuvent éprouver de la déception et de la peur si la greffe échoue et expriment des sentiments de colère, de trahison, de chagrin, de dépression et de désespoir (Hutt, 2018).

Questions de santé à plus long terme

Alors que l'allo HCT peut guérir la leucémie aiguë sous-jacente, il existe un fort risque de complications tardives qui peuvent causer des déficits fonctionnels et affecter négativement la qualité de vie. Par conséquent, les pratiques de dépistage et de prévention pour les survivants à long terme de TH sont fortement recommandées (voir Majhail, 2012). Les programmes de soins et les efforts de sensibilisation doivent être axés sur les besoins individuels des patients afin de les aider, ainsi que leurs aidants, à mieux faire face aux effets tardifs de l'ECH et à les gérer (Valenta, 2017).

Questions psychosociales et psychosexuelles liées à la leucémie aiguë et à son traitement

La reconnaissance de la personne à l'origine du cancer est un élément essentiel des soins de qualité et de compassion pour le cancer (Holland, 2007). Le sentiment de perte d'autonomie est souvent ressenti, car les patients éprouvent de plus en plus de difficultés à garder le

contrôle de leur nouvelle situation en raison de la perte de contrôle personnel, d'indépendance et de normalité dans la vie quotidienne (Papadopoulou, 2013).

Les professionnels de santé devraient prendre le temps d'examiner les changements profonds que le diagnostic et le traitement de la leucémie aiguë exercent sur la qualité de vie. Selon une synthèse de la littérature, l'impact de la leucémie aiguë sur la qualité de vie commence avec la période suivant le diagnostic jusqu'à la fin du traitement (Papadopoulou, 2013). Par conséquent, les interventions psychosociales devraient commencer au moment du diagnostic; une attention opportune aux problèmes psychosociaux pourrait améliorer les résultats à long terme et améliorer la qualité de vie (Bugos, 2015).

L'impact du diagnostic et du traitement de la leucémie aiguë a augmenté le besoin de soutien social de la part des professionnels de santé, des réseaux sociaux (famille et amis) et d'autres patients atteints de leucémie aiguë (Nørskov, 2019). De plus, le soutien social peut faciliter les stratégies d'adaptation (Nørskov, 2019) et prévenir et réduire l'impact psychologique pathogène de la leucémie aiguë (Papadopoulou, 2013). En fait, le soutien d'autres patients peut donner aux patients un sentiment unique d'être compris qui peut ne pas être atteint par la famille, les amis ou les membres de l'équipe de soins de santé.

Problèmes psychosociaux ayant un effet sur la qualité de vie des patients atteints de leucémie aiguë

Psychologique	Faire face Dépression Anxiété Fonction cognitive Difficultés
Sociale	Événements de vie manquants De longues visites à l'hôpital/admissions à l'hôpital Charge financière Isolement de la famille, des amis, des animaux de compagnie

Adapté de: Corbitt 2018

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Difficultés

La détresse n'est pas un terme clinique précis, mais elle peut identifier des troubles de l'humeur, y compris une dépression majeure et un trouble d'adaptation. C'est un terme d'utilité pour les professionnels de santé qui travaillent avec des patients atteints de cancer. Les patients atteints de leucémie aiguë éprouvent souvent une détresse à des degrés divers au cours de la trajectoire de la maladie. Les conséquences d'une détresse non traitée et non reconnue peuvent entraîner une faible satisfaction à l'égard des soins médicaux, une hospitalisation prolongée et une réduction de la qualité de vie (Albrecht, 2014; Carlson, 2012). La détresse chez les patients atteints de leucémie est multidimensionnelle, quantifiable, subjective et temporelle et peut être influencée par des facteurs tels que le niveau de scolarité, l'âge et le sexe: c'est-à-dire que les patients plus jeunes et les femmes ont tendance à être plus sujets à la détresse que les hommes plus âgés (Albrecht, 2017).

Recommandations pour lutter contre la détresse et favoriser le bien-être psychosocial:

- Évaluer la détresse dès qu'un diagnostic est établi en demandant simplement au patient: « Comment est votre détresse sur une échelle de 0 à 10 ? ». Une note de ≥ 4 peut indiquer la nécessité de poser d'autres questions et d'orienter vers un service psychosocial; répéter l'évaluation aux points clés de la trajectoire des soins et en période de crise comme la rémission, la récurrence et la progression de la maladie.
- Aider les patients à identifier leurs anciens cadres de référence pour comprendre ce qu'ils vivent actuellement
- Préserver l'autonomie du patient et les inclure dans la prise de décision afin d'améliorer le sentiment de contrôle et de réduire la détresse
- Encourager la spiritualité pour les patients pour qui c'est un élément important de leur vie
- Travailler avec le patient pour identifier des stratégies d'adaptation efficaces
- Suggérez des antidépresseurs, qui peuvent être efficaces pour réduire les sentiments de dépression
- Mettre en oeuvre des interventions psychoéducatives telles que la thérapie de résolution de problèmes et des conseils sur les techniques d'amélioration de la communication
- Reportez-vous aux groupes de support
- Suggérer une thérapie comportementale et cognitive pour gérer l'anxiété et la dépression, et peut-être améliorer la qualité de vie
- Suggérez des activités telles que les techniques de relaxation, la méditation, le yoga, l'exercice régulier, le massage, la visualisation et éventuellement les changements alimentaires

Source: Papadopoulou 2013; Carlson 2012; Cooke 2009; NCCN 1999

Activité sexuelle

L'identité sexuelle, les préférences sexuelles et les types d'actes sexuels influenceront les besoins éducatifs et informationnels du patient. Le contenu de la sensibilisation des patients concernant l'activité sexuelle doit prendre les éléments suivants en considération:

- Comptes plaquettaires
- Risque d'infection
- Utilisation de dispositifs de protection et de barrières (préservatifs)
- Utilisation de lubrifiants à base d'eau
- Bonne hygiène pour les deux partenaires
- Protection du partenaire contre l'exposition à des médicaments dangereux pendant 48 heures (Corbitt, 2018)

Fertilité

Une discussion sur les options de fertilité doit être engagée au moment du diagnostic.

Les sujets à examiner pour discussion avec les patientes sont les suivants:

- Fournir des informations sur les différentes options, se référer à un spécialiste de la fertilité en amont. Le temps nécessaire à la prise de décision peut être difficile, car le traitement de la leucémie doit être commencé rapidement
- Idéalement, la récolte des oeufs devrait avoir lieu avant le début du traitement. Le coût de la conservation des ovules et/ou des embryons est souvent prohibitif, l'aiguillage vers un programme d'aide à but non lucratif pourrait être approprié.
- La nécessité de prendre des décisions en matière de planification familiale future peut avoir un effet négatif sur la qualité de vie; le patient peut avoir à pleurer la perte de l'option naturelle de planification familiale (Corbitt, 2018)

Les sujets à examiner pour discussion avec les patients de sexe masculin comprennent:

- Discuter des options pour la cryopréservation du sperme, envisager un donneur de sperme si la cryopréservation n'est pas possible
- Consulter le patient/la famille au sujet des implications financières des frais de banque de sperme
- Le stress lié au diagnostic et les décisions rapides sur les questions de fertilité peuvent entraîner un fardeau excessif et des tentatives infructueuses de collecte de spermatozoïdes
- Tenir compte des risques de fertilité associés à tout agent chimiothérapeutique à utiliser (Corbitt, 2018)

Soins de soutien

Les soins de soutien consistent à aider les patients à gérer à la fois les symptômes de leur état et les effets secondaires qui peuvent survenir en raison du traitement. Les mesures de soins de soutien doivent être adaptées pour répondre

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

aux besoins individuels des patients en fonction de facteurs tels que l'âge, l'état des performances, l'étendue de la cytopénie avant et pendant le traitement, les risques de complications infectieuses, l'état pathologique et les agents spécifiques utilisés dans le schéma de traitement de la leucémie (RCCN 2019). Des mesures telles que les antiémétiques, les analgésiques, les transfusions de produits sanguins (transfusions de globules rouges et de plaquettes), la prophylaxie de la lyse tumorale, la prophylaxie anti-infectieuse, le soutien des facteurs de croissance ainsi que la supplémentation nutritionnelle, les techniques de relaxation et le soutien émotionnel peuvent alléger le fardeau des symptômes et améliorer la qualité de vie.

Produits pharmaceutiques

- Antiémétiques pour la prévention des nausées et des vomissements: antagonistes des récepteurs de la sérotonine et/ou neurokinine Antagonistes des récepteurs 1
- Analgésiques pour le soulagement de la douleur/inconfort
- Les schémas et les agents pour maintenir les selles et prévenir l'apparition de la constipation (surtout si le patient reçoit de la vincristine)
- Utilisation du **facteur de stimulation des colonies granulocytes (G-CSF)** lors de l'administration d'un traitement myélosuppresseur

Transfusions de produits sanguins

L'administration de produits sanguins tels que les plaquettes et les globules rouges (RBC) peut être nécessaire pour soutenir le patient pendant les périodes de **myélosuppression**.

- Les produits sanguins appauvris par les leucocytes doivent être utilisés pour le soutien transfusionnel
- Produits sanguins irradiés pour les patients recevant un **traitement immunosuppresseur** (c.-à-d. schémas à base de fludarabine, HCT)
- Le **typage HLA** peut être utilisé pour sélectionner les donneurs de plaquettes chez les patients qui présentent une alloimmunisation aux antigènes HLA spécifiques.

Nutrition, physiothérapie, exercice

Un certain nombre de facteurs peuvent influencer sur l'état nutritionnel et éventuellement conduire à la malnutrition:

- La chimiothérapie intensive et d'autres médicaments peuvent affecter le sens du goût et de l'odorat, rendant parfois les aliments préférés peu attrayants
- La mucosite buccale peut provoquer une ingestion douloureuse de nourriture
- Nausées, vomissements et diarrhée peuvent affecter

le désir de manger et/ou l'absorption des nutriments par l'intestin

- L'anorexie ou la satiété précoce peut réduire la consommation d'aliments et de nutriments essentiels

Interventions nutritionnelles:

- Évaluation physique incluant un test de la fonction musculaire
- Évaluation nutritionnelle à l'aide d'un instrument validé et/ou aiguillage vers un nutritionniste
- Soutien nutritionnel sous forme de compléments alimentaires oraux
- Envisager un soutien entéral ou parentéral pour une perte de poids > 10 % (NCCN 2019)

Les études sur le moment, la durée et l'intensité de l'exercice physique font défaut ou sont controversées. Cependant, certains éléments de preuve appuient les avantages de l'activité physique sur la performance physique, la qualité de vie, le contrôle des symptômes et la fatigue. Les recommandations concernant l'activité physique sont les suivantes: • Consultation avec un physiothérapeute

- Activité aérobie d'intensité modérée à vigoureuse (si la condition physique le permet) pour maintenir et améliorer la masse musculaire et la force musculaire

Soins pour l'aidant

Les patients et les aidants doivent s'adapter à un diagnostic de leucémie aiguë, à la façon dont il affecte le patient et aux changements dans le mode de vie qui seront nécessaires pour augmenter le sentiment de pouvoir vivre avec la maladie. Les aidants sont mis au défi d'assimiler des renseignements complexes, souvent très rapidement, et à mesure que la maison devient le cadre de soins continus, ils doivent acquérir des compétences pour fournir non seulement une aide dans les activités de la vie quotidienne, mais aussi dans le cadre d'activités généralement considérées comme relevant du domaine des soins infirmiers ou des traitements médicaux (tableau 4). Les familles sont les principales sources de soutien pendant le traitement (Papadopoulou, 2013). Les aidants peuvent être des parents du patient, des amis, des connaissances ou des bénévoles (Kurtin, 2013). Leur nombre et leur présence varient selon l'état du patient.

Un prestataire de soins joue un rôle essentiel dans l'atteinte et le maintien de résultats optimaux tout au long du processus de la maladie. Tout en apportant du soutien, l'aidant a aussi des difficultés avec ses propres sentiments au sujet du diagnostic et de l'incertitude quant aux événements futurs et à la façon d'y faire face. Les professionnels de santé doivent comprendre le rôle de l'aidant, la dynamique de la relation soignant/patient et les causes du stress réel et potentiel du prestataire de soins (Kurtin, 2013).

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Tableau 4: Éléments clés du rôle du fournisseur de soins

Activités de soins directs	Surveiller et signaler les effets secondaires du traitement Obtenir et administrer des médicaments Prendre des décisions quant au moment d'appeler un prestataire de soins de santé Prendre des décisions sur l'administration des médicaments « au besoin » Effectuer des procédures techniques (changement de pansement, entretien IV et pompe)
Activités de soins indirects	Servir de personne-ressource pour le prestataire de soins de santé Servir de personne de contact pour la famille, les amis Servir de défenseur des patients Gérer les ménages Gérer les formulaires et factures médicaux et d'assurance Organiser le transport
Soutien émotionnel	Équilibrer les attentes médicales tout en maintenant l'espoir Écouteur actif Fournir une assurance, un confort émotionnel

Adapté de: Kurtin 2013

L'autogestion à domicile devient de plus en plus fréquente à mesure que la durée de l'hospitalisation diminue. Il est donc important de fournir aux patients et à leurs aidants des instructions claires sur la reconnaissance et la gestion des effets secondaires du traitement, pour optimiser les résultats.

Les exigences liées à la prestation de soins entraînent des changements dans les rôles antérieurs des aidants, le bien-être émotionnel, les activités sociales et l'emploi. Le niveau de soins requis par le patient influe fortement sur la vie de l'aidant et peut avoir un effet négatif sur son état de santé. Les aidants ont souvent besoin, mais ne reçoivent pas, du répit, de soins de santé, de l'aide psychosociale et financière dont ils ont besoin pour répondre aux nombreux besoins du patient.

La prestation de soins est une entreprise stressante; en ce qui concerne les soins préventifs, il faut évaluer la mesure dans laquelle la vie et la santé de l'aidant peuvent être affectées et formuler des recommandations sur les interventions visant à réduire les répercussions négatives des soins (Bevans, 2012). Interventions visant à soutenir les aidants:

- Individualiser la formation des aidants
- Fournir des informations cohérentes et claires, renforcer les concepts importants
- Fournir des documents écrits
- Suggérez la tenue d'un journal ou d'un journal des traitements, de la numération sanguine, des transfusions et des effets secondaires, du traitement administré et des résultats.
- Encourager les moments de répit et la poursuite des passe-temps
- Encourager les pratiques de gestion du stress comme la marche et la méditation

- Proposer des ressources hospitalières et communautaires pour soutenir l'adaptation
- Fournir des critères et des procédures pour les situations d'urgence
- Encourager l'aidant à demander de l'aide au besoin

Survie au cancer

La survie au cancer est définie comme la période allant du moment du diagnostic jusqu'à la fin de la vie (NCI, 2016). Les composantes essentielles des soins de survie sont les suivantes:

- Prévention et détection des nouveaux cancers et des cancers récurrents
- Surveillance de la propagation du cancer, de la récurrence ou du second cancer
- Intervention pour les conséquences du cancer et son traitement
- Coordination entre les spécialistes et les fournisseurs de soins primaires pour s'assurer que tous les besoins en matière de santé des survivants sont satisfaits (Hewitt, 2006)

Les infirmières en oncologie sont des expertes dans la gestion de nombreux problèmes communs aux survivants de leucémie aiguë et elles jouent un rôle essentiel dans la prestation des éléments essentiels des soins de survie énumérés ci-dessus (Bugos, 2015). Pour réussir, les soins de survie exigent un effort multidisciplinaire et une approche d'équipe. L'objectif global de la survie au cancer est d'autonomiser les survivants et leur famille (Morgan, 2009).

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Soins de fin de vie

Il est important que l'équipe interdisciplinaire reconnaisse quand un patient souffre d'une maladie avancée et non traitable au point que la mort risque de survenir au cours des prochains mois. Des discussions avec le patient et sa famille concernant le droit d'accepter ou de refuser d'autres traitements médicaux, voire des soins de soutien, devraient être entamées tôt et suivies de discussions sur les préférences du patient et de l'aidant pour tout type de soins futurs et sur l'endroit où ces soins devraient être dispensés. Même lorsque le patient approche du stade terminal et que les traitements anticancéreux spécifiques ont été arrêtés, les transfusions sanguines et plaquettaires peuvent aider à maintenir la qualité de vie en soulageant la dyspnée exercée et en prévenant les saignements (Snowden, 2011). L'orientation vers une équipe de soins palliatifs permettra aux membres de l'équipe de se familiariser avec le patient et la famille, même si la prise en charge des symptômes importants n'est pas immédiatement nécessaire.

Initiatives pédagogiques pour les patients et les familles

Il y a plusieurs avantages à sensibiliser les patients et leurs familles. Premièrement, l'information peut augmenter la satisfaction, ce qui peut augmenter le respect du traitement. Fournir des informations précises peut aider à préparer les patients aux procédures et aux traitements, réduisant ainsi l'anxiété et la détresse. Les patients et leur famille sont moins affligés par les effets secondaires lorsqu'ils sont conscients des stratégies d'autogestion qu'ils peuvent utiliser pour les améliorer (Ferrell, 1995). Enfin, l'information renforce les canaux de communication et la confiance entre les patients et les prestataires de soins.

Un certain nombre de variables individuelles influencent les préférences éducatives des patients atteints de cancer:

- Information et sensibilisation
- Culture et religion
- Sexe
- Âge et stade de développement
- Expérience passée
- État de santé
- Style d'adaptation
- Personnalité (Ream 2000)

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Références

- Albrecht TA, Boyiadzis M, Elswick RK, et al. Symptom management and psychosocial needs of adults with acute myeloid Leukemia during induction treatment: a pilot study. *Cancer Nursing* 2017; 40:E31-E38
- Albrecht TA, Rosenzweig M. Distress in patients with acute Leukemia: A concept analysis. *Cancer Nursing* 2014; 37:218-226
- Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 398-403
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Bryant AL, Gosselin T, Coffman EM, et al. Symptoms, mobility and function, and quality of life in adults with acute Leukemia during initial hospitalization. *Oncology Nursing Forum* 2018; 653-664
- Bryant AL, Walton AL, Shaw-Kokot J, et al. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute Leukemia: a systematic review. *Oncology Nursing Forum* 2015; 42:E91-E101
- Bugos KG. Issues in adult blood cancer survivorship care. *Seminars in Oncology Nursing* 2015; 31:60-66
- Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:1160-1177
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Pain and Symptom Management* 2012; 44:168-180
- Cooke L, Gemmill R, Kravits K, Grant M. Psychological consequences of hematopoietic stem cell transplant. *Seminars in Oncology Nursing* 2009; 25:139-150
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute Leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012a. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- European Oncology Nursing Society (EONS). *Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice*. 2012b. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Accessed: November 2019
- Ferrell M, Grant M, Chan J, et al. The impact of cancer pain education on family caregivers of elderly patients. *Oncology Nursing Forum* 1995; 22:1211-1218
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Accessed: November 2019
- Holland JC, Bultz BD. The NCCN Guideline for Distress Management: A case for making distress the sixth vital sign. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007; 5:1-7
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Kenyon M, Murray J, Quinn B, et al. Late Effects and Long-term Follow-up. In: Kenyon M, Babic A. (Eds). *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2016; 27(Suppl5):v111-v118
- Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid Leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32:2541-52
- Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

- Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *Pharmacy and Therapeutics* 2018; 43:228-232
- Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010; 15 6-25
- Male HJ, Lin T. Therapy: Management of Hyperleukocytosis. In: Emadi A and Karp JE *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 113-115
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341
- Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2006; 12:1038-1046
- Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. *Oncology Nursing Forum* 2009; 36:429-436
- Mosher CE, DuHamel KN, Rini C, et al. Quality of life concerns and depression among hematopoietic stem cell transplant survivors. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19:1357-1365
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines for the Management of Psychosocial Distress. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:113-147
- Nørskov KH, Overgaard D, Lomborg K, Kjeldsen L. Patients' experiences and social support needs following the diagnosis and initial treatment of acute Leukemia – A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing* 2019; 41:49-55
- Oliva EN, Nobile F, Alimena G, et al. Quality of life in elderly patients with acute myeloid Leukemia: patients may be more accurate than physicians. *Haematologica* 2011; 96:696-702
- Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid Leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97:1916-1924
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223–237
- Papadopoulou C, Johnston B, Themessl-Huber M. The experience of acute Leukemia in adult patients: A qualitative thematic synthesis. *European Journal of Oncology Nursing* 2013; 17:640-648
- Ream E. Information and education for patients and families. In: Kearney N, Richardson A, Di Giulio P (Eds). *Cancer Nursing Practice: A textbook for the specialist nurse*. Churchill Livingstone; London: pages 135-160
- Rölling C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid Leukemia. *Blood* 2015; 125:3246-3252
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v244-v247
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025
- Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants 2015; 50:469-475
- Storey S, Gray TF, Bryant AL. Comorbidity, physical function, and quality of life in older adults with acute myeloid Leukemia. *Current Geriatrics Reports* 2017; 6:247-254
- Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 19: 2146-2151
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 29-36
- Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27
- Wallhult E, Quinn B. Early and acute complications and the principles of HSCT nursing care. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Wilson BJ, Zitella LJ, Erb CH, et al. Prevention of infection: A systematic review of evidence-based practice interventions for management in patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2018; 22:1-12

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Ressources

Ressources pour les professionnels de santé

Institut national de la santé et de l'excellence des soins. Lignes directrices fondées sur des données probantes et mises à jour sur le traitement du cancer	https://www.nice.org.uk/
Informations détaillées sur les agents utilisés dans le traitement du cancer	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index#a-content
Lignes directrices pour les soins de survie	Lignes directrices du Réseau national complet sur le cancer. Survie. Disponible à l'adresse suivante: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf . Lignes directrices sur la survie de l'American Society of Clinical Oncology. Disponible à l'adresse suivante: http://www.asco.org/guidelines/survivorship
Prise en charge des effets secondaires:	Multinational Association of Supportive Care in Cancer et International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) Guide de pratique clinique pour la mucosite secondaire à la thérapie anticancéreuse. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748
Prendre soin de l'aidant. Institut national du cancer	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver

Outils d'évaluation des symptômes

Système de classement des effets indésirables du traitement du cancer	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et coll. CTCAE v3.0: mise au point d'un système complet de classement des effets indésirables du traitement du cancer. Séminaires sur la radiooncologie 2003; 13: 176–181.
Système de classement de la mucosite	World Health Organization (WHO) https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Lignes directrices sur la mucosite buccale	Société européenne des soins infirmiers en oncologie. Les lignes directrices intègrent les derniers développements dans le domaine de la mucosite buccale dans les soins normalisés aux patients. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Évaluation de base de la neuropathie périphérique	Société européenne des soins infirmiers en oncologie. Neuropathie périphérique: Améliorer la prise en charge des symptômes dans les soins contre le cancer grâce à une pratique fondée sur des données probantes. Programme Euro PEP (mettre des preuves en pratique). Disponible en plusieurs langues http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Échelle d'évaluation des symptômes et signes neuropathiques de Leeds (LANSS) (douleur neuropathique)	http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et coll. Utiliser des outils de dépistage pour identifier la douleur neuropathique. Douleur 2007; 127: 199–203

Module V: Prise en charge complète du patient atteint de leucémie lymphoïde aiguë et de leucémie myéloïde aiguë

Ressources	
Outils d'évaluation des symptômes	
Inventaire court de la douleur (formulaire abrégé)	http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
Initiative nationale sur les échelles d'évaluation de la douleur pour le contrôle de la douleur	http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Échelle numérique d'intensité de la douleur	http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf
Impact de l'échelle du cancer	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernards CA, Petersen L, Abraham L. Évaluation de l'impact du cancer: développement d'un nouvel instrument pour les survivants de longue durée. <i>Psychooncologie</i> . 2006; 15: 407-421
Liste de contrôle des préoccupations	Initiative nationale sur la survie au cancer - Liste de contrôle des préoccupations; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_IdentifyingConcerns_pad_v3.pdf
Ressources pour les patients et les familles	
Prévention de l'infection	American Cancer Society: http://bit.ly/2Cr6a4j Centre de contrôle et de prévention des maladies: http://bit.ly/2icj1fl Réseau national complet sur le cancer: http://bit.ly/2AoFKhP
Informations sur les agents de chimiothérapie, y compris sur la gestion des effets secondaires. Parrainé par Cleveland Clinic, États-Unis	http://chemocare.com/default.aspx
Champions du cancer. Chimiothérapie, Immunothérapie, Thérapie ciblée. Quelle est la différence?	https://cancer-champions.com/chemotherapy-immunotherapy-targeted-therapy-whats-the-difference/
Prendre soin de soi	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185
Coalition nationale pour la survie au cancer	www.canceradvocacy.org
Connaître AML Une initiative mondiale de sensibilisation à la lutte contre la LAM	https://know-aml.com/en (également disponible en français, italien, allemand et espagnol)
Schéma de soins de survie OncoLink OncoLife	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Information sur la leucémie aiguë/le cancer. En néerlandais et en anglais	https://www.hovon.nl
Renseignements sur les sujets généraux liés au cancer et faits saillants de la recherche. En Allemand	https://www.krebsgesellschaft.de/
Difficultés Lignes directrices du NCCN à l'intention des patients	https://www.nccn.org/patients/guidelines/distress/files/assets/basic-html/page-1.html#
Fatigue Fatigué du cancer: une application « anti-fatigue » pour aider les patients atteints de cancer et les survivants à faire face à la fatigue extrême	https://tiredofcancerapp.com/

Glossaire des Termes*

Terme	Définition
Agent stimulant l'érythropoïétine	Un médicament qui stimule la moelle osseuse pour produire des globules rouges (érythrocytes)
Alopécie	Le manque ou la perte de cheveux des zones du corps où les cheveux se trouvent généralement. L'alopécie peut être un effet secondaire de la chimiothérapie et de la radiothérapie.
Anémie	Pathologie dans laquelle le taux d'hémoglobine et généralement le nombre de globules rouges (érythrocytes) sont inférieurs à la normale
Anticorps monoclonal	Type de protéine fabriquée en laboratoire qui peut se lier à des substances du corps; développé pour se lier à une seule substance
Antigène -chimérique (cellules T CAR)	Cette thérapie repose sur la manipulation génétique des lymphocytes T d'un patient pour générer une réponse contre un antigène leucémique de surface, le plus souvent CD19
Antigène leucocytaire humain (HLA)	Complexe génétique codant les principales protéines du complexe d'histocompatibilité (MHC) chez l'homme. Ces protéines cellulaires sont responsables de la régulation du système immunitaire.
Caractérisation génomique - profilage génétique	Méthode de laboratoire utilisée pour évaluer les gènes et la façon dont les gènes interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement. Peut être utile pour identifier la prédisposition génétique à certaines maladies ou la réponse au traitement
Cellules lymphoïdes	Toutes les cellules responsables de la production de l'immunité médiée par des cellules ou des anticorps, y compris les lymphocytes, les lymphoblastes et les cellules plasmatiques
Cellules néoplasiques	Cancer/cellules malignes
Cellules progénitrices	Cellule biologique qui, comme une cellule souche, a tendance à se différencier en un type spécifique de cellule, mais qui est déjà plus spécifique qu'une cellule souche et qui est poussée à se différencier en sa cellule « cible »
Cellules souches hématopoïétiques	Les cellules souches qui donnent naissance à d'autres cellules sanguines dans un processus appelé hématopoïèse
Cellules tueuses naturelles	Lymphocytes capables de se lier à certaines cellules tumorales et à des cellules infectées par le virus sans la stimulation d'antigènes, et de les détruire par l'insertion de granules contenant de la perforante
Coagulation intravasculaire disséminée	Pathologie dans laquelle de petits caillots sanguins se développent tout au long de la circulation sanguine, bloquant les petits vaisseaux sanguins. La coagulation accrue épuise les plaquettes et les facteurs de coagulation nécessaires pour contrôler le saignement; conduit à un saignement excessif
Cystite hémorragique	Inflammation de la vessie définie par des symptômes au niveau des voies urinaires qui peuvent inclure dysurie, hématurie et hémorragie. Peut être causée par le cyclophosphamide, l'ifosfamide et la radiothérapie.
Cytochimie	La biochimie des cellules, en particulier celle des macromolécules responsables de la structure et de la fonction cellulaires, décrit également un processus d'identification du contenu biochimique des cellules
Cytogénétique	L'étude de la structure et de la fonction des chromosomes
Cytométrie en flux	Méthode de laboratoire utilisée pour détecter, identifier et compter des cellules spécifiques en fonction des caractéristiques physiques et/ou des marqueurs, appelés antigènes, à la surface cellulaire ou à l'intérieur de cellules qui sont propres à ce type de cellule
Cytomorphologie	La morphologie (forme) des cellules
Gène suppresseur tumoral	Un type de gène qui fabrique une protéine appelée protéine suppresseur de tumeur qui aide à contrôler la croissance cellulaire. Des mutations (changements dans l'ADN) dans les gènes suppresseurs tumoraux peuvent conduire au cancer. Aussi appelé antigène
Génomique	L'étude de l'ensemble complet de l'ADN

Terme	Définition
Facteur de stimulation des colonies granulocytes (G-CSF)	Glycoprotéines qui favorisent la production de globules blancs (principalement des granulocytes tels que les neutrophiles), en réponse à l'infection; stimule les cellules souches dans la moelle osseuse pour produire plus de globules blancs particuliers
Fatigue	Extrême fatigue malgré un sommeil suffisant; interfère avec la capacité d'effectuer des activités quotidiennes
Haplo	Simple; unique
Hémorragie alvéolaire diffuse	Une urgence médicale et potentiellement mortelle; peut être causée par de nombreux troubles et présente une hémoptysie, une anémie et des infiltrations alvéolaires diffuses
Hybridation in situ fluorescente (FISH)	Un test utilisant des colorants fluorescents spéciaux qui se fixent à des gènes spécifiques ou à des parties de chromosomes particuliers. FISH identifie la plupart des changements chromosomiques (tels que les translocations) qui sont visibles au microscope dans les tests cytogénétiques standard, ainsi que certains changements trop petits pour être observés avec les tests cytogénétiques habituels. Peut être utilisé sur le sang périphérique ou la moelle osseuse ou à partir de tissus tels que des échantillons de ganglions lymphatiques.
Immunophénotypage	Classification des cellules leucémiques en fonction des substances (antigènes) sur leurs surfaces. Les cellules leucémiques peuvent avoir différents antigènes selon le type de cellule dans laquelle la leucémie est née et la maturité de la cellule.
Immunosuppression	Suppression du système immunitaire et capacité à atteindre les infections et autres maladies
Traitement immunosuppresseur	Suppression délibérée du système immunitaire induite par un médicament ou un rayonnement souvent en préparation à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques
Karyotype	Analyse des chromosomes des cellules leucémiques
Leucémie aiguë	Prolifération pathophysiologique de cellules immatures dérivées de la moelle osseuse (blastes) qui peut également impliquer le sang périphérique ou les organes solides
Leucocyte	Cellule sanguine produite dans la moelle osseuse et trouvée dans le sang périphérique et le tissu lymphatique; les cellules font partie du système immunitaire. Les types sont les granulocytes, les monocytes et les lymphocytes.
Leucocytose	Augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, en particulier lors d'une infection
Leucopénie	Diminution du nombre de leucocytes, qui sont la principale défense du corps contre l'infection
Lymphoblaste	Un lymphocyte naïf modifié avec altération de la morphologie cellulaire. Fait référence aux cellules immatures, qui se différencient généralement pour former des lymphocytes matures. Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ce terme se réfère aux cellules malignes leucémiques, les précurseurs des lymphocytes, qui se multiplient de façon incontrôlée.
Maladie résiduelle	Quantité des cellules malignes restant après l'administration d'un traitement. Pour ce faire, des techniques de laboratoire spécifiques très différentes peuvent être utilisées.
Maladie résiduelle mesurable/minimale (MRD)	Maladie restante après la mise en oeuvre du traitement
Mucosite	Complication d'une chimiothérapie/radiothérapie dans laquelle la muqueuse du système digestif subit une inflammation. Souvent vue comme des plaies dans la bouche
Myéloblaste	Cellule souche unipotente qui se différencie dans les effecteurs de la série granulocytes; se trouve dans la moelle osseuse
Myélosuppression	Pathologie dans laquelle l'activité de la moelle osseuse est diminuée, entraînant moins d'érythrocytes, de plaquettes et de neutrophiles

Terme	Définition
Nadir	Le point le plus bas. Peut se référer, par exemple, à la plus faible numération sanguine après chimiothérapie ou à la plus faible concentration d'un médicament dans l'organisme.
Neutropénie	Diminution du nombre de granulocytes, qui sont des globules blancs, et fournissent la principale défense contre l'infection
Oncogène	Gène qui est une forme mutée (modifiée) d'un gène impliqué dans la croissance cellulaire normale. Les oncogènes peuvent provoquer la croissance des cellules cancéreuses. Les mutations des gènes qui deviennent oncogènes peuvent être héréditaires ou provoquées par l'exposition à des substances dans l'environnement qui causent le cancer.
Pancytopénie	Réduction du nombre d'érythrocytes, de plaquettes et de granulocytes
Phénotype	L'ensemble des caractéristiques observables d'un individu résultant de l'interaction de son génotype avec l'environnement
Qualité de vie (QV)	Perception par une personne de sa position dans la vie dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels elle vit et par rapport à ses objectifs, attentes, normes et préoccupations
Réaction en chaîne par polymérase (PCR)	Technique de laboratoire utilisée pour réaliser plusieurs copies d'un segment d'ADN; très précise et peut être utilisée pour amplifier ou copier une cible spécifique d'ADN à partir d'un mélange de molécules d'ADN
Rémission complète (CR)	La disparition de tous les signes de cancer en réponse au traitement. Cela ne signifie pas toujours que le cancer a été guéri. Aussi appelé rémission complète
Sites extramédullaires	Situés ou survenant à l'extérieur de la moelle épinière ou du bulbe rachidien
Stomatite	Inflammation ou irritation des muqueuses dans la bouche
Survie globale (OS)	La durée de vie des patients diagnostiqués avec la maladie à partir de la date du diagnostic ou du début du traitement; utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement
Survie sans maladie	Un concept utilisé pour décrire la période après un traitement réussi au cours de laquelle il n'y a pas de signes et de symptômes de la maladie
Syndrome de lyse tumorale (TLS)	Pathologie qui se produit lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses meurent dans un court laps de temps, libérant leur contenu dans le sang
Cytokine Release Syndrome (CRS)	Cytokine release syndrome (CRS) is a form of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that can be triggered by a variety of factors such as infections and certain drugs. It refers to cytokine storm syndromes (CSS) and occurs when large numbers of white blood cells are activated and release inflammatory cytokines, which in turn activate yet more white blood cells. CRS is also an adverse effect of some monoclonal antibody medications, as well as adoptive T-cell therapies. When occurring as a result of a medication, it is also known as an infusion reaction
Thérapie immunconjuguée	Traitement qui utilise une substance immunitaire, comme un anticorps monoclonal, chimiquement liée à une substance qui tue les cellules comme une toxine, un radioisotope ou un médicament. La substance immunitaire cible certains types de cellules et la substance liée tue les cellules ciblées sans nuire aux autres cellules.
Thérapie myéloablatrice	Chimiothérapie à forte dose (le plus souvent) qui tue les cellules de la moelle osseuse, y compris les cellules cancéreuses. Elle abaisse le nombre de cellules sanguines normales dans la moelle osseuse et peut provoquer des effets secondaires graves.
Thrombocytopénie	Pathologie dans laquelle le nombre de plaquettes dans le sang est inférieur à la normale; peut causer des ecchymoses et des saignements faciles des plaies ou des saignements dans les muqueuses

↑ in der Übersetzung nicht vorhanden

Leucémie aiguë

Terme	Définition
Toxicité cérébelleuse	Effet secondaire de la cytarabine, dépendant de la dose; de fortes doses sont liées au plus grand risque de développer ce syndrome
Transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques	Procédure dans laquelle des cellules souches d'un donneur génétiquement assorti sont transfusées dans le receveur
Transplantation autologue de cellules souches	Procédure dans laquelle les cellules souches sont récoltées, entreposées puis injectées dans la même personne
Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)	Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the transplantation of multipotent hematopoietic stem cells, usually derived from bone marrow, peripheral blood, or umbilical cord blood. It may be autologous (the patient's own stem cells are used), allogeneic (the stem cells come from a donor) or syngeneic (from an identical twin).

↑ in der Übersetzung nicht vorhanden

*Les termes énumérés dans ce glossaire ne sont pas nécessairement propres à la leucémie aiguë. Certains termes font référence à des concepts généraux dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des cancers et d'autres maladies ou affections.

Notes

Cette brochure a été soutenue par Amgen (Europe) GmbH, Jazz Pharmaceuticals, Novartis Pharma Suisse, Roche Pharma AG Suisse et Servier.

AMGEN[®]

Oncology



Jazz Pharmaceuticals[®]



 **NOVARTIS**



Date de préparation: 01.2020.

Copyright© 2020, Groupe HNHP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals)

Tous droits réservés