

Onco-hématologie : des progrès et de la nécessité d'une médecine en réseau

Drs J. Voegeli et A. Bressoud

La prise en charge des différentes pathologies hémato-oncologiques est une des fonctions dévolue au Service cantonal d'oncologie. Si leur fréquence n'atteint pas celle des «grandes» tumeurs solides (sein, poumon, côlon), il ne s'agit pas néanmoins de tumeurs rares. Leur diagnostic et leur traitement sont devenus beaucoup plus complexes depuis un certain nombre d'années.

Les techniques diagnostiques

Les méthodes diagnostiques se sont affinées et étoffées. Par exemple, le diagnostic d'une leucémie aiguë ne peut plus être effectué uniquement par l'hématologue sur des critères morphologiques tels qu'ils sont proposés dans l'ancienne classification FAB.

La cytométrie de flux

Un des premiers apports supplémentaires a été la cytométrie de flux. Cette technique utilisant des anticorps monoclonaux permet de définir si un blaste (par exemple dont l'aspect morphologique pose un problème diagnostique) est d'origine myéloïde ou lymphoïde, en fonction des antigènes qu'il présente. Cette information est bien entendu indispensable, puisque le type de traitement en dépendra.

L'apport le plus important de la cytométrie de flux reste les syndromes lymphoprolifératifs de bas grade de malignité en phase leucémique. En effet, il est parfois extrêmement difficile de faire la différence au niveau morphologique, entre certaines formes de leucémies lymphatiques chroniques, de formes leucémiques de lymphomes folliculaires ou de lymphomes du manteau. Cela a une importance capitale, puisque le pronostic et le type de traitement de ces pathologies sont totalement différents.

La cytogénétique

L'analyse cytogénétique représente également un appoint considérable, notamment dans la prise en charge des leucémies aiguës, tant sur le plan diagnostique que pronostique. La méthode standard est relativement fastidieuse, puisqu'il faut cultiver les cellules, les bloquer en métaphase lorsque les chromosomes sont formés, puis classer et observer les chromosomes les uns après les autres. Son utilisation en urgence demande donc de gros efforts à la cytogénéticienne, puisque le résultat de cet examen peut être indispensable avant l'instauration d'un traitement, qui peut être spécifique (translocation 15-17 de la leucémie promyélocytaire par exemple).

La cytogénétique standard à également une valeur pronostique très importante, notamment dans les leucémies aiguës.

En effet, il existe un certain nombre de translocation (t15-17, inversion du chromosome 16, translocation 8-21) qui ont un pronostic favorable. A l'inverse, d'autres altérations ont un pronostic défavorable (anomalies caryotypiques multiples, délétions au niveau du chromosome 5, particulièrement dans les syndromes myélodysplasiques acutisés, etc...). Ces informations sont déterminantes en ce qui concerne l'attitude thérapeutique, puisque s'il s'agit d'un patient jeune, elles peuvent motiver une allogreffe de moelle osseuse en première rémission.

La biologie moléculaire

Depuis peu, la biologie moléculaire prend une place grandissante dans l'approche des pathologies onco-hématologiques. En effet, les recherches de translocations par PCR ont un avantage certain sur la cytogénétique standard car elles peuvent être effectuées très rapidement, ce qui est primordial dans le

contexte des leucémies, pour lesquelles un traitement doit être introduit parfois dans l'urgence.

Cette technique a par contre une limitation, du fait qu'elle ne permet de trouver que les anomalies que l'on cherche et qui sont répertoriées par la technique. L'utilisation de la cytogénétique standard reste donc indispensable.

De nouvelles technologies apparaissent actuellement, qui sont ciblées cette fois-ci sur la production de l'ARN messenger intra cellulaire (technique des microarrays). Ces méthodes nous renseignent sur l'expression de certains gènes, donc de leur activité au niveau cellulaire. L'expression de constellations de gènes spécifiques peut être pathognomoniques de certaines tumeurs (par exemple lymphome du manteau), et l'expression ou non de certains gènes au sein d'un même type de lymphome peut représenter un facteur pronostic indépendant.

Aspects thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques se sont également fortement diversifiées.

Les greffes de moelle osseuse

Le principe de l'autogreffe de moelle osseuse est de permettre une chimiothérapie supra-intensive, c'est-à-dire à des doses que la moelle osseuse ne supporte pas (agranulocytoses et thrombopénies prolongées aux conséquences catastrophiques: hémorragies, chocs septiques). Le problème est résolu par la réinjection de cellules souches (autogreffe) après la chimiothérapie. Ces cellules qui n'ont pas été atteintes par le traitement, vont recoloniser rapidement la moelle osseuse, et éviter les cytopénies prolongées. Les autogreffes de moelle osseuse permettent donc d'augmenter de façon importante l'intensité des chimiothérapies.

La place de l'autogreffe s'est consolidée dans un certain nombre de pathologies, notamment les lymphomes de haut grade de malignité, en rechute sensible à la chimiothérapie, et le myélome, puisque l'autogreffe de moelle osseuse amène également dans cette pathologie un avantage net sur la survie, qui serait probablement augmenté par une deuxième autogreffe dans la foulée, si la réponse à la première n'est pas satisfaisante.

Le principe de l'allogreffe de moelle osseuse au départ était identique à celui de l'autogreffe de moelle osseuse, mais l'on s'est rapidement rendu compte, notamment chez les patients présentant une leucémie myéloïde chronique, qu'un mécanisme immunitaire jouait un rôle extrêmement important. Il existe un effet « greffe contre leucémie » ou « greffe contre lymphome », qui a été démontré notamment en réinjectant des lymphocytes du donneur au patient greffé (immunothérapie adoptive), dont la maladie ressurgissait. En effet, dans un certain nombre de cas, cette infusion de lymphocytes permet de juguler cette récurrence, ce qui a fait germer l'idée de l'allogreffe à conditionnement atténué.

En effet l'évolution la plus marquante de ces dernières années en ce qui concerne la prise en charge des leucémies aiguës, n'est probablement pas l'apparition d'une nouvelle molécule, mais plutôt d'un nouveau type de conditionnement des allogreffes de moelle osseuse. L'allogreffe standard représente « une arme de destruction massive » qui atteint les cellules proportionnellement à leur rythme de division, en premier lieu heureusement les cellules tumorales, mais également les cellules normales de la moelle osseuse, et celles des muqueuses gastro-intestinales notamment. Le conditionnement atténué (mini-allogreffe) est basé sur l'immunosuppression plutôt que sur la myéloablation. Par ce mécanisme, la

moelle du donneur n'est pas rejetée par l'hôte, et s'implante progressivement, ce qui permet d'obtenir un chimerisme partiel, voire complet après quelques mois. L'efficacité de ce type de greffe est due à la réaction immunologique du greffon contre la tumeur. L'avantage de cette technique par rapport aux méthodes standards est la moindre toxicité immédiate du traitement d'induction, ce qui permet d'offrir une allogreffe à des patients plus âgés, ou à des malades présentant des pathologies dont la mortalité liée à l'allogreffe standard était réputée trop élevée (myélome par exemple).

Les thérapies ciblées

Les progrès actuels les plus importants sur les substances utilisées en onco-hématologie sont les produits ciblant soit une population de cellules, soit un mécanisme biologique spécifique. Cela a pour avantage d'épargner les cellules normales qui n'ont aucun avantage à être touchées par le traitement, raison pour laquelle ces produits sont généralement beaucoup mieux tolérés que les chimiothérapies standard.

L'immunothérapie

L'immunothérapie connaît un développement assez spectaculaire actuellement. En onco-hématologie, l'anticorps monoclonal anti CD20 (rituximab) fait actuellement partie des traitements standards des lymphomes de haut grade de malignité, et de plus en plus des lymphomes de bas grade de malignité. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre les lymphocytes B qui peut être utilisé seul ou en association avec une chimiothérapie. Son utilisation dans le lymphome de haut grade de malignité, a diminué de façon tout à fait significative le nombre de rechute et la mortalité à 5 ans.

Un autre anticorps, le Mabcampath (anti-CD 52) est un anticorps pan-lymphocytaire qui connaît un intérêt croissant, notamment dans le traitement de la leucémie lymphatique chronique. Il induit cependant une

immunosuppression sévère, motivant des prophylaxies anti-infectieuses.

Les nouvelles molécules à actions ciblées

L'imatinib (Glivec) connaît également un succès retentissant avec la leucémie myéloïde chronique. En effet, il s'agit probablement d'un des premiers médicaments anti-tumoraux, qui agit directement sur le mécanisme de la leucémogénèse. La translocation 9-22 entraîne une expression accrue d'une tyrosine-kinase qui ordonne la division cellulaire. L'imatinib inhibe la phosphorylation de cette tyrosine-kinase qui dès lors perd son activité. Les dernières études démontrent qu'il s'agit du traitement le plus efficace actuellement avec l'allogreffe de moelle osseuse, et qu'il permet d'obtenir un grand nombre de rémissions cytogénétiques (disparition du chromosome Philadelphie).

L'onco-hématologie a aussi fait resurgir une molécule qui a traumatisé la communauté médicale à la fin des années 50. En effet, la thalidomide par ses effets anti-angiogéniques (ceux-là même qui sont responsables de sa terrible tératogénicité), et probablement grâce à d'autres mécanismes immuno-modulateurs, a rencontré un succès inespéré dans le traitement des myélomes. Son efficacité a été démontrée tout d'abord dans les formes réfractaires à toutes les thérapeutiques y compris l'autogreffe de moelle osseuse, puis en première intention, notamment en association avec la dexaméthasone, ou l'on obtient des taux de réponse de 75 % qui sont comparables à ceux de la chimiothérapie de type VAD utilisée avant autogreffe de moelle osseuse. Cette molécule n'est cependant pas dénuée d'effets secondaires, notamment polyneuropathies, et surtout maladies thrombo-emboliques veineuses (thromboses veineuses profondes et

embolie pulmonaires), que l'on retrouve chez 15 à 25 % des patients selon les études.

Un analogue de la thalidomide (Revimid) devrait bientôt faire son entrée dans l'arsenal thérapeutique du myélome.

Le bortezomib (Velcade) étudié actuellement surtout dans le traitement des myélomes, est basé sur un autre mécanisme moléculaire. Il s'agit d'une molécule qui inhibe le protéasome, enzyme protéolytique détruisant notamment les protéines protégeant de l'apoptose. Les études actuelles ont montré une activité certaine de cette substance chez les patients réfractaires à tous les traitements, dont l'autogreffe de moelle osseuse et la thalidomide. Son action semble également prometteuse en première intention, notamment s'il est utilisé en association avec la dexaméthasone.

La Cladribine (analogue des purines) a transformé la prise en charge de la leucémie à tricholeucocytes, puisqu'un simple traitement de cinq injections par voie sous-cutanée permet une rémission de longue durée dans au moins 80 % des cas. L'idée de l'utilisation de cette molécule provient d'une observation clinique. En effet, 30 % des enfants présentant une anomalie congénitale (une déficience combinée sévère) manquent de l'enzyme adénosine-déaminase. De ce fait, leurs lymphocytes accumulent une forme triphosphorylée de désoxy-adénosine, toxique pour le lymphocyte, entraînant sa destruction. Cette accumulation se faisant de façon préférentielle au niveau lymphocytaire, la cible était donc toute choisie.

Les deux analogues des purines sur le marché (Cladribine et Fludarabine) ont été conçus pour être résistantes à l'adénosine déaminase, ils s'accumulent donc dans les lymphocytes, où ils exercent leur effet toxique.

Ces molécules sont actuellement couramment utilisées dans les

lymphomes de bas grade de malignité et de grands espoirs étaient fondés sur elles notamment pour le traitement des leucémies lymphatiques chroniques. Des études récentes montrent effectivement une nette augmentation du taux de rémission par rapport au traitement standard (chlorambucil). Cet optimisme a été tempéré par le fait que cela ne se traduit par aucun avantage sur la survie à long terme. Les études actuelles se basent sur une association des analogues des purines avec d'autres molécules dont l'Endoxan, et éventuellement une immunothérapie de type anti-CD 20.

Il est actuellement trop tôt pour évaluer l'impact sur la survie de ces combinaisons qui semblent cependant tout à fait prometteuses

Collaborations (réseau Vaud-Genève)

La multiplication des procédures diagnostiques et thérapeutiques en onco-hématologie ne permet actuellement plus à une seule personne de maîtriser l'ensemble des techniques. C'est pourquoi une collaboration étroite existe avec les laboratoires et services d'onco-hématologie du CHUV et du HUG.

L'hématologie et l'oncohématologie générale, notamment la morphologie (frottis et médullogrammes), sont pris en charge par le service d'oncologie cantonale, ce qui permet dans un grand nombre de cas d'obtenir très rapidement des réponses aux problèmes posés. Les cas plus complexes nous font solliciter les services de cyto-génétique des cancers de Lausanne, les laboratoires universitaires d'hématologie spéciale de Lausanne et de Genève, et les laboratoires de biologie moléculaire de Lausanne, Genève ou Berne.

Au niveau des traitements, la plupart sont institués dans le canton soit en ambulatoire, soit en milieu hospitalier, grâce notamment aux chambres d'isolement aménagées dans le service de médecine des Cadolles.

Cependant, une collaboration avec les instituts universitaires romands (CHUV pour l'autogreffe, HUG pour les allogreffes), est indispensable puisque la plupart des lymphomes en rechute et tous les myélomes chez les patients jeunes bénéficient d'une voire de deux autogreffes de moelle osseuse. De la même façon, les leucémies aiguës, qui sont traitées à Neuchâtel bénéficient souvent d'une allogreffe de moelle osseuse qui est pratiquée au HUG de Genève. Certains patients peuvent même connaître les deux services universitaires (par exemple mini-allogreffe de moelle osseuse après double autogreffe dans le cadre de myélomes réfractaires).

Depuis plusieurs années, une collaboration étroite existe donc avec les services universitaires de Lausanne et de Genève, avec notamment des colloques inter-disciplinaires mensuels, ou tous les cas complexes sont discutés, afin de définir de façon commune les stratégies thérapeutiques les plus efficaces. L'onco-hématologie romande est en quelque sorte une petite famille, avec laquelle les médecins du service d'oncologie cantonale de Neuchâtel (Dr Bressoud, Dr Voegeli) gardent des contacts privilégiés. Cette collaboration étroite est le garant d'une prise en charge rapide et adéquate des cas difficiles d'onco-hématologie.

Références :

Izidore S. Lossos and al. *Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes.* NEJM 2004 ; 350 : 1828-37.

Lars Bulliger and al. *Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia.* mnNEJM 2004 ; 350 : 1605-16.

Bertrand Coiffier and al. *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.* NEJM 2002 ; 346 : 235-242.

Myron Czuczman and al. *Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up.* J Clin Oncol 2004 ; 22 : Paul Richardson and al. *A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.* NEJM 2003 ; 348 : 2609-17.