

## **Leucémies aigües myéloblastiques de l'adulte :** **La dexaméthasone pourrait-elle permettre de guérir plus de patients ?**

Chaque année en France surviennent environ 2800 nouveaux cas de leucémie aigües, dont la plupart (80%) sont des leucémies aigües de type myéloïde, aussi appelées leucémies aigües myéloblastiques (LAM). Il s'agit de maladies cancéreuses qui se développent à partir de cellules immatures anormales appelées blastes, qui s'accumulent dans la moelle osseuse et dans le sang, empêchant le renouvellement des cellules sanguines normales. Les leucémies sont des maladies graves : la guérison n'est possible que pour environ la moitié des patients, au prix d'un traitement lourd et toxique. Ce traitement consiste en une chimiothérapie intensive pendant 6 mois, comportant une phase initiale appelée induction puis une à trois phases appelées consolidation(s) ; enfin une allogreffe de moelle est souvent nécessaire.

Parmi les traitements à l'étude pour améliorer les chances de guérison des LAM de l'adulte, la dexaméthasone, dérivé de la cortisone utilisé de longue date dans d'autres maladies, est un médicament prometteur. En effet, une étude portant sur 160 patients ayant un taux de globules blancs particulièrement élevé au moment du diagnostic (LAM dites hyperleucocytaires) a montré que l'ajout de la dexaméthasone à la chimiothérapie lors de la phase d'induction était bénéfique : non seulement sur les complications liées à l'excès de globules blancs mais aussi par la diminution du risque de rechute et l'amélioration des taux de survie – la survie à 5 ans après le diagnostic passant de 25% sans, à 50% avec ce traitement (Bertoli S et al, *Haematologica* 2018). Des études complémentaires ont alors été menées *in vitro* sur des cellules leucémiques en culture, et *in vivo* sur la souris. Elles ont confirmé une activité anti-leucémique de la dexaméthasone et une amélioration de l'efficacité de la chimiothérapie par cytarabine, qui s'explique notamment par le fait que certaines cellules blastiques surexprime des gènes modulés par la dexaméthasone. De plus, ce produit pourrait limiter le risque de chimiorésistance, en sensibilisant les cellules souches leucémiques à la chimiothérapie (Malani D et al, *Leukemia* 2017). En résumé, l'amélioration de la survie constatée pour les patients hyperleucocytaires ainsi que plusieurs études biologiques *in vitro* et *in vivo*, apportent des arguments forts pour évaluer l'intérêt de la dexaméthasone dans le traitement des LAM.

L'hypothèse actuellement posée est que l'ajout de la dexaméthasone à la chimiothérapie lors de la phase de consolidation pourrait permettre de diminuer le risque de rechute et d'améliorer les taux de survie. Toutefois, ce médicament pourrait augmenter la fragilité immunitaire causée par la chimiothérapie, majorant le risque d'infections. Les avantages du bénéfice (effet anti-leucémique) sur les risques (infections) de la dexaméthasone restent donc à prouver : au final, ce médicament permettrait-il d'améliorer la survie ? L'objectif de ce projet de recherche est de répondre à cette question.

La seule façon de prouver irréfutablement le bénéfice de ce traitement est de l'attribuer de façon randomisée (tirage au sort, effectué par un ordinateur), afin que la seule différence entre les patients traités et non traités ne repose que sur l'attribution ou non de ce traitement : ainsi, c'est bien à ce traitement que l'on pourra imputer une éventuelle différence de survie. L'étude consiste donc à randomiser le traitement par dexaméthasone, en plus de la chimiothérapie de référence internationale par cytarabine : les patients qui acceptent de participer à cette recherche recevront soit de la cytarabine seule, soit de la cytarabine associée à la dexaméthasone (administrée en 2 perfusions par jour pendant 3 jours), pendant la phase de consolidation.

Si la preuve est faite que la dexaméthasone permet de diminuer le risque de rechute et d'améliorer la survie, ce médicament pourrait devenir l'un des traitements de référence de la LAM et bénéficier à de nombreux patients à travers le monde. Il s'agit de plus d'un médicament peu onéreux (de l'ordre de 2,5 euros par injection), générique et facilement accessible – ce qui explique l'absence de financement de cette étude par l'industrie pharmaceutique.

Ce projet de recherche a été soumis à un Comité de Protection des Personnes et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, qui ont donné un avis favorable. L'étude se déroulera en France, dans les 59 centres d'Hématologie participant déjà au projet BIG-1, protocole national de traitement des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans, dans lequel s'inscrit cette étude. Il est prévu que 220 patients y participent, sur une période de 3 ans.