



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 22 novembre 2024 à POITIERS
par **Madame GALOISY Alexandra**

La prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde chez
le patient inéligible à la chimiothérapie intensive

Composition du jury :

Président :

Madame la Professeure PAGE Gylène, Professeure Universitaire en biologie cellulaire et biothérapies à l'Université de Poitiers, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.

Membres :

Monsieur WILLEKENS Christophe, Praticien Spécialiste des CLCC, Médecin, Département d'hématologie, Institut Gustave Roussy, Docteur en Sciences, Docteur en médecine.

Monsieur DEGAUD Michaël, Praticien Hospitalier au service de génétique des tumeurs de l'Institut Gustave Roussy, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.

Directeur de thèse :

Madame BARRA Anne, Maître de Conférences Universitaire en immuno-hématologie et Praticien Hospitalier au laboratoire d'immunologie au CHU de Poitiers, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 22 novembre 2024 à POITIERS
par **Madame GALOISY Alexandra**

La prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde chez
le patient inéligible à la chimiothérapie intensive

Composition du jury :

Président :

Madame la Professeure PAGE Guylène, Professeure Universitaire en biologie cellulaire et biothérapies à l'Université de Poitiers, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.

Membres :

Monsieur WILLEKENS Christophe, Praticien Spécialiste des CLCC, Médecin, Département d'hématologie, Institut Gustave Roussy, Docteur en Sciences, Docteur en médecine.

Monsieur DEGAUD Michaël, Praticien Hospitalier au service de génétique des tumeurs de l'Institut Gustave Roussy, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.

Directeur de thèse :

Madame BARRA Anne, Maître de Conférences Universitaire en immuno-hématologie et Praticien Hospitalier au laboratoire d'immunologie au CHU de Poitiers, Docteur en Sciences, Docteur en Pharmacie.

*“Let me embrace thee, sour adversity,
For wise men say it is the wisest course.”*

~ William Shakespeare, *“Henry VI”, Part III, Act III, sc.*

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2024 – 2025

DEPARTEMENT DE MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique (*retraite 01/04/2025*)
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses (*en disponibilité 2 ans à/c 01/08/2024*)
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- VENDEUVRE Tanguy, chirurgie orthopédique et traumatologique
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- ALLOUCHERY Marion, pharmacologie clinique
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique (*en mission jusqu'au 31/03/2025*)
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DAVID Romain, médecine physique et de réadaptation
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie (*en mission 1 an à/c du 25/10/2024*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LARID Guillaume, rhumatologie
- LIUU Evelyne, gériatrie – **Assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MOSBAH Hélène, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)

- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- BENATRU Isabelle, neurologie
- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation
- LE MOAL Gwenaël, maladies infectieuses et tropicales

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent
- LUCCHESI PILLET Virginie

Enseignant contractuel sur chaire professeur junior

- MELIS Nicolas, biologie cellulaire et moléculaire

Praticiens Hospitaliers Universitaires (PHU)

- CARSUZAA Florent, oto-Rhino-Laryngologie
- RAULT Christophe, physiologie

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie (08/2026)
- NEAU Jean-Philippe, neurologie (08/2027)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique (08/2027)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2026)
- RICHER Jean-Pierre, anatomie (08/2029)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)

- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique
- VENISSE Nicolas, chimie analytique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur du département de pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- CAMBIEN Guillaume, santé publique, épidémiologie
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- ARANZANA CLIMENT Vincent, pharmacologie
- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – Référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Enseignants contractuels en pratique officinale et soins primaires – DEUST PTP

- CHASSERIAU Jacques, pharmacien
- VALET Maud, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- AUPY Thomas, toxicologie

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie (08/2029)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- PERDRISOT Rémy, département de médecine
- RIOUX-BILAN Agnès, département de pharmacie

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse. Je tiens d'abord à remercier les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'encadrer ce travail.

Merci à la Pr Guylène Page d'avoir accepté de présider mon jury, et plus encore, d'avoir œuvré pour la valorisation de la recherche dans les études de pharmacie. Grâce à son soutien et ses encouragements, j'ai pu entreprendre une thèse de sciences pendant mon parcours pharmaceutique.

Merci à Mme Anne Barra d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ses relectures avisées du manuscrit. Merci au Dr Christophe Willekens pour ses conseils pertinents lors de la rédaction de la thèse. Merci à M. Michaël Degaud qui a accepté de faire partie de mon jury et avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger sur le sujet.

Je tiens également à remercier les femmes de science et de médecine que j'ai eu le privilège de croiser à la faculté, au laboratoire et à l'hôpital. Vous m'avez inspiré, sans doute sans le savoir, à poursuivre ce cursus ambitieux.

Merci notamment au Dr Christine Giraud et aux équipes de l'EFS avec qui j'ai eu le plaisir de travailler lors des journées de mobilisation pour le don du sang et de la moelle osseuse, et surtout pendant mon externat au Laboratoire de Thérapie Cellulaire de Poitiers. Ces expériences m'ont motivé à poursuivre une carrière dans le domaine de l'onco-hématologie.

Merci à mes collègues de l'U1170 de l'Institut Gustave Roussy qui m'ont épaulé pendant que je naviguais entre la rédaction des deux thèses.

Pour remercier mes proches, je choisis de poursuivre dans la langue qui m'est le plus naturel, le français.

Merci aux amis que j'ai rencontrés pendant mes années d'études pictaves : Clémence, Sarah, Etienne, Valentin, Ophélie, Flavien, Mathieu et aux amies du *Bridesmaids Crew*, Nina, Léa and my travelling buddy Lizzie. Thank you also to Troy for the regular check-ins despite not being able to meet up for ages. You have all survived and more importantly excelled in the test of time, like fine wine you all just keep getting better and are very much cherished.

Merci à mes colocataires, Caroline, Eva et Rémi, qui ont suivi tous les aléas de la rédaction de cette thèse. Merci pour les sessions débrief-canapé, avec une mention spéciale à Caroline, qui était toujours disponible pour corriger mes anglicismes.

Thank you to my parents for giving me the life education, as well as the emotional and financial support I needed to be able to carry out my studies at university. Thanks to you I'm an independent and strong young lady.

Merci à tous les membres de ma famille charentaise, qui m'ont offert des moments pour me ressourcer pendant mes années d'études.

Merci également à la Pharmacie de Vars, où ma grand-mère exerçait comme pharmacien et ma tante comme préparatrice : une équipe toujours chaleureuse, et un lieu qui restera toujours proche de mon cœur.

Thank you to my favorite person in the world, my twin, for always being there and for being my biggest cheerleader. Words can't express how much you mean to me, and thank you to Arthur for being the most amazing brother-in-law and in Christ.

Merci à ma tante. Je me souviens du jour où je t'ai appelée pour t'annoncer que j'allais devenir pharmacien, tu étais tellement heureuse. Tu aurais eu 58 ans la semaine dernière. Cette phrase a sans doute été la plus difficile à écrire de toute la thèse. Je pense à toi tous les jours.

Je dédie cette thèse à toi, ainsi qu'aux autres femmes de ma famille qui se sont battues contre le cancer.

Thank you all for your continual unwavering support.

On to the next,

Alexandra



TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	17
PREFACE.....	18
I. LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE	19
1. GENERALITES	19
1.1. L'hématopoïèse physiologique.....	19
1.1.1. Evolution des modèles de l'hématopoïèse	19
1.1.2. Cellules Souches Hématopoïétiques et vieillissement.....	21
1.2. La leucémogénèse.....	22
1.2.1. Emergence des cellules souches leucémiques	23
1.2.2. Anomalies génétiques et cytogénétiques des LAM.....	24
1.2.3. L'hématopoïèse clonale	26
1.3. Définition d'une LAM.....	27
1.4. Socio-épidémiologie	27
1.5. Etiologie	28
1.5.1. Les LAM de novo	28
1.5.2. Les LAM secondaires.....	28
1.5.3. L'impact des facteurs environnementaux.....	29
2. LE DIAGNOSTIC	29
2.1. Diagnostic clinique	29
2.2. Diagnostic biologique	30
2.2.1. Cytologie	30
2.2.1.1. Hémogramme	30
2.2.1.2. Myélogramme.....	30
2.2.1.2.1. Aspiration médullaire	30
2.2.1.2.2. Biopsie Ostéo-Médullaire	31
2.2.2. Immunophénotypage	31
2.2.3. Cytogénétique.....	32
2.2.4. Génétique moléculaire	33
2.2.4.1. Les techniques conventionnelles	33
2.2.4.2. Le Next Generation Sequencing.....	33
3. LES CLASSIFICATIONS	34

3.1. La classification originale - FAB	35
3.2. Les nouvelles classifications de 2022	37
3.2.1. Les classifications OMS et ICC	37
3.2.1.1. La 5e édition de la classification OMS	37
3.2.1.2. L'avis divergent de l'ICC	38
3.2.2. La classification pronostique de l'ELN	39
4. LA PRISE EN CHARGE CONVENTIONNELLE DES LAM	40
4.1. Le pilier 7+3	41
4.2. Une prise en charge inadaptée pour certains	43
II. LA PRISE EN CHARGE DE LA LAM CHEZ LE PATIENT INELIGIBLE A LA CHIMIOTHERAPIE INTENSIVE	44
1. LA DETERMINATION DU « FITNESS »	44
1.1. Le facteur de l'âge	44
1.2. Les comorbidités	45
1.3. Le statut fonctionnel	45
1.4. Les autres facteurs déterminants	46
1.5. Le consensus SIE/SIES/GITMO	47
2. PRISE EN CHARGE DU PATIENT « UNFIT »	48
2.1. Historique de la prise en charge	48
2.1.1. La cytarabine à faible dose	48
2.1.2. L'azacitidine en monothérapie	48
2.1.2.1. Généralités	48
2.1.2.2. Mécanisme d'action	51
2.1.2.3. Pharmacologie	52
2.2. AMM et recommandations actuelles	52
2.2.1. Association azacitidine-vénétoclax	52
2.2.1.1. Généralités	53
2.2.1.2. Pharmacologie	55
2.2.2. Association azacitidine-ivosidénib	56
2.2.2.1. Généralités	56
2.2.2.2. Pharmacologie	59
2.2.3. Giltéritinib	60
2.2.3.1. Généralités	60
2.2.3.2. Pharmacologie	60
2.3. Enjeux et avenir	61
2.3.1. Les promesses de l'administration orale	61
2.3.1.1 Faciliter la prise du VENCLYXTO®	61
2.3.1.2. Les agents hypométhylants oraux	61
2.3.1.2.1 L'azacitidine orale	62



2.3.1.2.2 La décitabine orale	62
2.3.2. Réduire l'exposition au vénétoclax.....	63
2.3.3. La course aux triplets	64
2.3.3.1. Généralités.....	64
2.3.3.2. Association IDHi + VEN + HMA.....	65
2.3.3.2.1. IVO + VEN ± AZA	65
2.3.3.2.2. ASTX727 + VEN + IVO/ENA	65
2.3.3.3. FLT3i + VEN + HMA.....	66
2.3.4. Les nouvelles molécules	67
CONCLUSION	70
ANNEXE	73
BIBLIOGRAPHIE.....	79
RESUME.....	90
SERMENT DE GALIEN	91



LISTE DES ABREVIATIONS

A

αKG : α-cétoglutarate
AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
ABL : ABeLson murine leukemia viral oncogene homolog 1
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALAT : ALanine AminoTransférase
AML1 : Acute Myeloid Leukemia 1 (= RUNX1)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARCH : Age-Related Clonal Hematopoiesis
ARN : Acide RiboNucléique
ASAT : ASpartate AminoTransférase
ASMR : Amélioration de Service Médical Rendu
ASXL1 : Additional SeX combs Like 1
ATO : Arsenic TriOxyde
ATRA : All-Trans Retinoic Acid
AZA : AZAcitidine

B

BAK : BCL-2 homologous Antagonist/Killer
BAX : BCL-2 Associated X-protein
BCL-2 : B-Cell Lymphoma 2
BCL-xL : B-Cell Lymphoma-extra Large
BCR : Breakpoint Cluster Region
BH3 : BCL-2 Homology 3
BIM : BCL-2 Interacting Mediator of cell death
BOM : Biopsie Osteo-Médullaire
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

C

C : Cytosine (ou cysteine dans le contexte des acides aminés)
CCI : Charlson Comorbidity Index
CCUS : Clonal Cytopenia of Undetermined Significance
CD : Cluster of Differentiation

CEBPA : CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha
CH : Clonal Hematopoiesis
CHIP : Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CLP : Common Lymphoid Progenitor
CMP : Common Myeloid Progenitor
CpG : Cytosine-phosphate-Guanine
CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
CSL : Cellule Souche Leucémique
CT : Commission de la Transparence
CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein 4
CUS : CUSatuzumab
Cyp3A4 : Cytochrome P450 3A4

D

D-2HG : D-2-HydroxyGlutarate
DCI : Dénomination Commune Internationale
ddPCR : droplet digital PCR
DNMT1/ 3A/ 3B : Deoxyribonucleic Acid Methyltransferase 1/ 3 Alpha/ 3 Bêta

E

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
ELN : European Leukemia Network
EMA : European Medicines Agency
ENA : ENAsidenib
ETO : Eight Twenty One (= MTG8)
ETP : Early T-cell Precursor
EZH2 : Enhancer of Zeste Homolog 2

F

FAB : French-American-British
FDA : Food and Drug Administration
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization



FLT3 / -ITD/ -TKD/-m/-i: Fms-Like Tyrosine kinase 3/ -Internal Tandem Duplication/-Tyrosine Kinase Domain/-muté/-inhibiteur

FSC : Forward Scatter

G

G : Guanine

GATA2 : GATA binding protein 2

GILT : GILTéritinib

GITMO : Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

GMP : Granulocyte-Macrophage Progenitor

H

H : Histidine

Hb : Hémoglobine

HCT-CI : Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index

HMA : HypoMethylating Agent

HR: Hazard Ratio

I

IARC : International Agency for Research on Cancer

IAVQ : Activités Instrumentales de la Vie Quotidienne

IC : Intervalle de Confiance (CI en anglais)

ICC : International Consensus Classification

IDH1/2/-m/-i : Isocitrate DeHydrogenase 1 / 2/ -muté/-inhibiteur

IgG4 : Immunoglobuline G4

IV : IntraVeineux

IVO : IVOsidénib

K

KMT2A/r : Lysine Methyltransferase 2A/ réarrangé

KPS : Karnofsky Performance Score

KRAS : Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog

L

LAG-3 : Lymphocyte-Activation Gene 3

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LAP : Leucémie Aiguë Promyélocytaire

LDAC : Low-Dose Cytarabine (= Ara-C)

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMPP : Lymphoid-primed MultiPotent Progenitor

LRC : Leukemia Regenerating Cell

LT-HSC : Long Term-Hematopoietic Stem Cell

M

m5C : 5-méthylcytosine

MCL-1 : Myeloid Cell Leukemia-1

MEP : Megakaryocyte-Erythroid Progenitor

Mo : Mois

MPO : MyéloPerOxidase

MPP : MultiPotent Progenitor

MRD : Minimal Residual Disease

MTG8 : Myeloid Translocation Gene on 8

mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

N

ND : Nouvellement Diagnostiquée

NF1 : Neurofibromin 1

NFS : Numération Formule Sanguine

NGS : Next-Generation Sequencing

NIVO : NIVOlumab

NMP : Néoplasies MyéloProlifératives

NPM1/-m : NucleoPhosMin 1/ -muté

NRAS : Neuroblastoma RAt Sarcoma viral oncogene homolog



O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PCR : Polymerase Chain Reaction

PD-1 : Programmed Death-1

PML : ProMyelocytic Leukemia

PNN : PolyNucleaire Neutrophile

PTPN11 : Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11

R

R : arginine

RAR α : Retinoic Acid Receptor alpha

RC : Rémission Complète

RCi : RC avec récupération hématologique incomplète

RCc : RC composite

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

REL : RELatlimab

REV : REVuménib

ROS : Reactive Oxygen Species

R/R : Rechute/Réfractaire

RT-PCR : Reverse Transcription-PCR

RUNX1 : RUNT-related transcription factor 1

S

SAH : S-AdenosylHomocysteine

SAM : S-AdenosylMethionine

SEER : Surveillance Epidemiology and End Results

SEPR : Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible

SF3B1 : Splicing Factor 3B subunit 1

SIE : Società Italiana di Ematologia

SIES : Società Italiana di Ematologia Sperimentale

SMC 1A/3 : Structural Maintenance of Chromosomes 1A/3

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

SMR : Service Médical Rendu

SPPB : Short Physical Performance Battery

SRSF2 : Serine and Arginine rich Splicing Factor 2

SSC : Side Scatter

STAG1/2 : STromal AntiGen 1/2

ST-HSC : Short Term-Hematopoietic Stem Cell

T

TAG : TAGraxofusp

TAMI : TAMlbarotène

TDM : TomoDensitoMétrie

TET2 : Ten-Eleven Translocation 2

TRC : Therapy Resistant Cell

TP53 : Tumor protein P53

U

U2AF1 : U2 small nuclear RNA Auxiliary Factor 1

V

VAF : Variant Allele Frequency

VEN : VENétoclax

W

WGS : Whole Genome Sequencing

Z

ZIFT : ZIFToménib

ZRSR2 : Zinc finger CCCH-Type, RNA binding motif and Serine/Arginine Rich 2



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'évolution des modèles de l'hématopoïèse	21
Figure 2 : La réserve de Cellules Souches Hématopoïétiques et le vieillissement	22
Figure 3 : La leucémogénèse	24
Figure 4 : Anomalies génétiques et co-mutations dans la LAM	25
Figure 5 : Aspects cytologiques de la moelle osseuse	31
Figure 6 : Structure chimique de la cytidine, l'azacitidine et la décitabine	49
Figure 7 : Survie globale des patients traités par azacitidine comparée à celle des patients traités par LDAC et soins de support (étude AZA-001)	50
Figure 8 : La méthylation de l'ADN par les DNMT	51
Figure 9 : Activation de l'apoptose par l'inhibition de BCL-2 par le Vénétoclax.....	53
Figure 10 : Survie globale des patients traités par azacitidine + vénétoclax comparée à celle des patients traités par l'azacitidine en monothérapie (étude VIALE-A)	54
Figure 11 : Schéma d'administration de VENCLYXTO® + azacitidine	55
Figure 12 : Mécanisme d'action de l'IDH1m et son inhibition	57
Figure 13 : Survie globale des patients traités par azacitidine + ivosidénib ou traités par azacitidine en monothérapie (étude AGILE).....	58
Figure 14 : Schéma « 7+7 » de l'administration de VENCLYXTO® + azacitidine	63
Figure 15 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du patient atteint de LAM inéligible à la chimiothérapie intensive	71



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La classification FAB.....	36
Tableau 2 : Les facteurs de mauvais pronostic dans la LAM	40
Tableau 3 : Le protocole 7 + 3	42
Tableau 4 : L'échelle de statut de performance ECOG.....	46
Tableau 5 : Les critères d'inéligibilité à la thérapie intensive selon Ferrera et al.	47
Tableau 6 : Essais cliniques en cours	67
Tableau 7 : Exemple de panel NGS LAM.....	73
Tableau 8 : La classification OMS 2022	73
Tableau 9 : Comparaison des classifications des LAM.....	74
Tableau 10 : La classification ELN 2022.....	76
Tableau 11 : Index de Comorbidité de Charlson	76
Tableau 12 : Score de comorbidité spécifique à la greffe (HCT-CI).....	77
Tableau 13 : Echelle de performance de Karnofsky	78



PREFACE

Les plus jeunes de la génération Baby-Boomer auront 60 ans cette année. Cette population démographique importante née entre 1946 et 1964 rentre dans le groupe d'âge le plus concerné par les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'ici 2030, une personne sur six dans le monde aura 60 ans ou plus. L'importance de la prise en charge thérapeutique des personnes âgées ne fait qu'augmenter.

Clinicaltrials.gov classe une personne « âgée » à partir de 65ans. C'est en effet le chiffre longtemps utilisé par les praticiens pour décider si un patient peut entreprendre une chimiothérapie intensive, première ligne de traitement des LAM. Cette chimiothérapie est par ailleurs une étape primordiale pour pouvoir effectuer une greffe de cellules souches hématopoïétiques, seule option thérapeutique permettant la guérison durable et complète d'une LAM.

Ainsi, pour cette leucémie dite « des personnes âgées » dont l'âge médian au diagnostic est de 72 ans, la chimiothérapie intensive n'est pas une option envisageable pour plus de la moitié des patients.

L'augmentation de l'espérance de vie ainsi que l'amélioration de la qualité de vie par rapport aux générations précédentes, appuient l'importance de la remise en question des critères d'inéligibilité et du manque d'offres thérapeutiques adaptées.

Nous aborderons dans ce travail, les avancées de la recherche médicale qui ont permis de mieux comprendre la maladie et de développer des nouveaux traitements plus spécifiques et mieux tolérés par les patients, mais aussi l'évolution des critères de détermination de l'inéligibilité à la chimiothérapie. Là où certains diagnostics étaient jusqu'à présent synonymes de prise en charge palliative, nous pouvons aujourd'hui espérer mieux pour les patients.



I. LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE

1. Généralités

Afin de pouvoir s'interroger sur les différentes options thérapeutiques disponibles pour les patients atteints de LAM, nous aborderons d'abord le développement de la maladie, comment elle se déclare chez le patient, et la prise en charge de ce dernier selon les recommandations actuelles.

1.1. L'hématopoïèse physiologique

Les cellules sanguines sont essentielles pour le bon fonctionnement du corps humain. Les éléments figurés du sang sont très hétérogènes dans leurs phénotypes, fonctions et durée de vie. Les érythrocytes, responsables de l'acheminement d'oxygène à travers le corps, survivent environ 120 jours, les thrombocytes, qui détiennent un rôle central de l'hémostase, survivent 10 jours et les leucocytes qui nous défendent contre les pathogènes extérieurs, peuvent subsister de quelques heures à quelques années (1,2) (1–3). Ces cellules vitales pour le corps doivent alors être remplacées en continu et ceci grâce à l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est un processus physiologique hautement régulé. Du grec ancien αίματος (haímatos) « sang » et ποίησις (poiêsis) « création », le terme hématopoïèse englobe le processus de production et de maturation de toutes les cellules du sang. Il maintient l'homéostasie et l'intégrité fonctionnelle du système sanguin afin de répondre aux exigences variées de l'organisme tout au long de la vie.

1.1.1. Evolution des modèles de l'hématopoïèse

Au sommet de ce système hématopoïétique se trouvent les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les CSH sont des cellules multipotentes, dotées d'une capacité d'auto-renouvellement, qui engendrent l'intégralité de lignées hématopoïétiques. Une hiérarchie cellulaire en découle, avec la capacité d'autorenouveau des cellules qui diminuent, et l'engagement dans la différenciation qui augmente (4).

Nous distinguons les CSH de long terme (LT-HSC) des CSH de court terme (ST-HSC) et progéniteurs multipotents (MPP). Les LT-HSC sont majoritairement quiescentes alors que les ST-HSC et MPP sont hautement prolifératives. Se répliquant seulement 1 à 2 fois par an, les quelques 11 000 LT-HSC présentes chez l'Homme adulte sont à l'origine du nombre impressionnant de 500 milliards de cellules générées par jour qui permettent le remplacement des cellules sénescents (5,6). Cette quiescence des LT-HSC permet de minimiser le nombre de cycle cellulaire associé aux dommages de l'ADN, et l'expansion des cellules est assurée par les ST-HSC et les MPP (7).



Le concept classique de l'hématopoïèse repose sur un modèle en forme d'arbre où nous pouvons observer une structure hautement compartimentée et stable. Toute progression dans la différenciation cellulaire est marquée par des étapes ponctuées dichotomiques ou « branchements » stricts (Figure 1A). Les MPPs issus de CSH sont divisés en deux branches principales, la lignée myéloïde représentée par les progéniteurs myéloïdes communs (CMP) et la lignée lymphoïde avec les progéniteurs lymphoïdes communs (CLP). Les CMP donnent naissance aux érythrocytes, mégacaryocytes (précurseurs des thrombocytes) et cellules de l'immunité innée : monocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles, basophiles et cellules dendritiques. Les lymphocytes B, T et Natural Killer (NK) sont issus des CLP (8).

L'avènement des technologies génomiques, particulièrement le séquençage de cellule unique (Single-Cell sequencing) a permis de remettre en cause ce modèle. Des cellules de lignée myéloïde *a priori* engagées dans cette branche, s'avèrent partager des ressemblances transcriptionnelles avec des cellules de lignée lymphoïde. Par exemple, les progéniteurs granulocytes-macrophages (GMP) et les progéniteurs précoces de cellules T (ETP) présentent des profils de transcription très similaires (9). Se dessine alors un modèle de différenciation des CSH plus fluide qui s'apparente à un « continuum » sans moment fixe de détermination phénotypique mais plutôt un processus constant et continu de détermination sur plusieurs étapes (Figure 1B).

S'ajoute à ce dernier une notion de flexibilité et d'adaptabilité. Il s'avère qu'environ 70 % des modifications d'expression génique entre les CSH et les progéniteurs se produisent indépendamment du choix de lignée (10).

Dans ce nouveau modèle, les MPP sont subdivisés phénotypiquement en 4 groupes : les MPP1 (ST-HSC), les MPP2 et les MPP3 (qui portent un biais myéloïde) et les MPP4 (qui portent un biais lymphoïde, aussi appelées LMPP (lymphoid-primed multipotent progenitors)). Hors période de stress, les HSC produisent préférentiellement des MPP4, orientés vers la lignée lymphoïde.

Cependant lors d'un besoin important de recrutement myéloïde, par exemple pour faire face à des infections ou à la suite d'une myéloablation induite par des médicaments cytotoxiques, le système hématopoïétique est capable de se remodeler au niveau moléculaire, cellulaire et métabolique pour stimuler la production accélérée des cellules myéloïdes matures nécessaires (11). Les HSC surproduisent des MPP3 orientés plutôt vers les granulocytes/macrophages et des MPP2 orientés vers les mégacaryocytes, au détriment des MPP4. De plus, les MPP4 sont reprogrammés vers une production presque exclusivement myéloïde (12,13). Cette réorganisation montre les capacités importantes d'adaptation de l'hématopoïèse.

Actuellement, des études d'expression génique nous amènent à penser que le modèle le plus approprié est en réalité un compromis entre les deux, où des points de transition distincts se produisent sur un paysage transcriptomique continu (7) (Figure 1C).

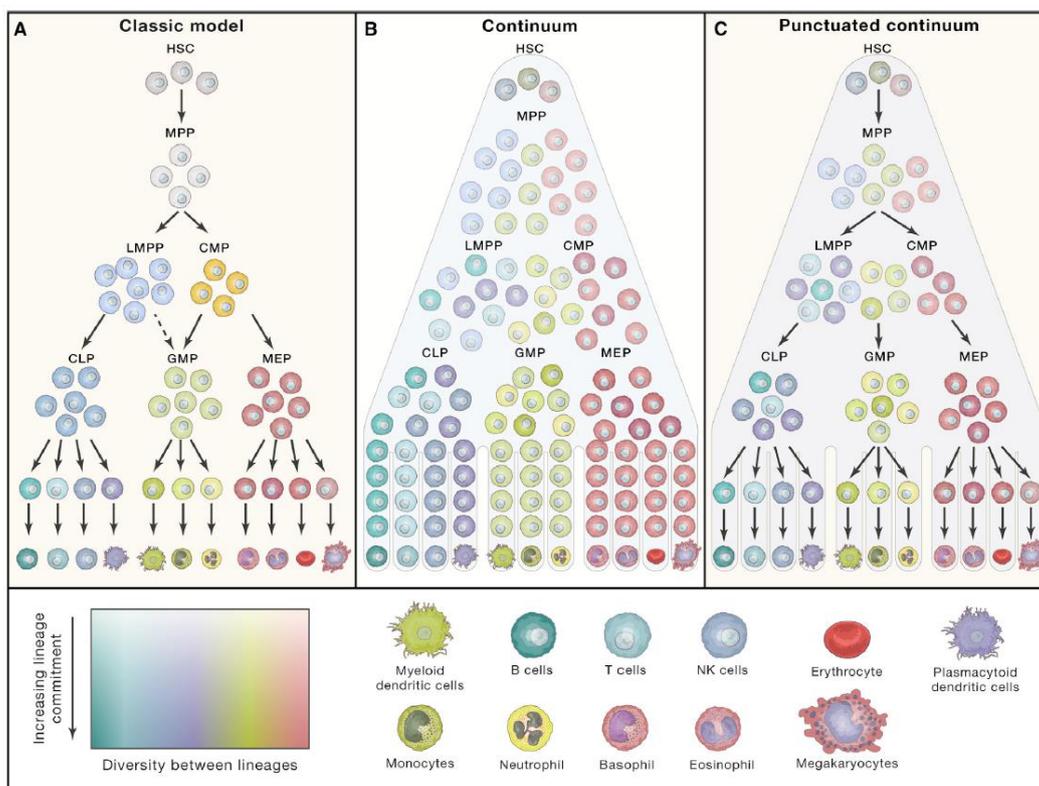


Figure 1 : L'évolution des modèles de l'hématopoïèse

A. Le modèle « classique » : l'hématopoïèse est représentée en forme d'arbre avec des branchements stricts. Nous observons des déterminations phénotypiques ou « états discrets » marquées dans le temps avec des cellules de potentiel uniforme (illustré ici par la couleur des cellules). **B.** Le modèle « continuum » : les cellules montrent un processus continu dans la différenciation et un biais de différenciation variable (indiqué par la variance de couleur). **C.** Le modèle « continuum ponctué » : nous retrouvons des moments de détermination phénotypique, néanmoins les cellules sont variablement capables de donner naissance à différentes lignées hématopoïétiques. L'ampleur de cet engagement dans la lignée augmente avec l'intensité de la couleur au fur et à mesure que les cellules progressent dans la hiérarchie de différenciation.

HSC : Hematopoietic Stem Cell; MPP : MultiPotent Progenitor; CMP : Common Myeloid Progenitor; MEP : Megakaryocyte-Erythroid Progenitor; GMP : Granulocyte-Macrophage Progenitor; CLP : Common Lymphoid Progenitor; LMPP : Lymphoid-Primed Multipotential Progenitor. Figure de Liggett, L. A. & Sankaran, V. G. Cell (2020) (7).

1.1.2. Cellules Souches Hématopoïétiques et vieillissement

Le système hématopoïétique se développe de la naissance à l'adolescence, constituant une réserve de LT-CSH au complet dès les premières années de vie (6). Avec l'âge, ces CSH voient leur capacité de renouvellement diminuer, ce qui contribue progressivement au déclin du système hématopoïétique (14,15).



Les CSH, au fur et à mesure du stress réplicatif des cycles cellulaires, développent une dérive épigénétique ainsi qu'une activation métabolique aberrante. L'accumulation de dommages à l'ADN et de déficiences dans la réparation de l'ADN provoque une instabilité génomique. S'y ajoute une dérégulation mitochondriale avec une augmentation du métabolisme oxydatif et de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), médiateurs d'une inflammation locale du microenvironnement (16). En outre, nous retrouvons dans les CSH vieillissantes une activation aberrante de la cible mécanistique de la rapamycine (mTOR). La voie de signalisation mTOR joue un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire.

De ce fait, bien que la réserve de CSH augmente avec l'âge, les CSH la constituant amorcent un déclin fonctionnel (Figure 2).

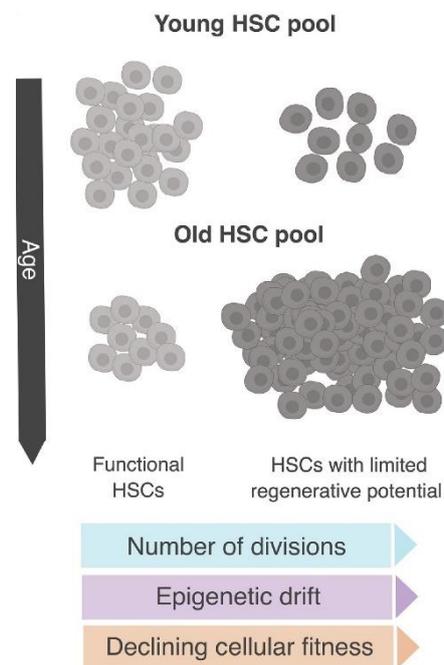


Figure 2 : La réserve de Cellules Souches Hématopoïétiques et le vieillissement

Le vieillissement est associé à un compartiment de CSH (= HSC) élargi mais à une diminution du nombre de cellules répondant à la définition des CSH « fonctionnelles ». En gris clair : CSH fonctionnelles ; En gris foncé : les CSH non fonctionnelles, à potentiel régénératif réduit. Figure de Verovskaya, E. V., Dellorusso, P. V. & Passegué, E. Trends Mol Med (2019) (16).

1.2. La leucémogénèse

En oncologie, il est aujourd'hui largement admis que les cellules humaines ne passent pas d'un état physiologique à un état de croissance néoplasique suite à l'acquisition d'une seule mutation, mais plutôt à travers l'acquisition de multiples mutations conférant aux cellules de nouveaux avantages en termes de prolifération, de survie et de résistance par rapport aux cellules saines.



Ces nouvelles fonctionnalités sont cruciales pour la formation de tumeurs malignes. Leurs caractéristiques fondamentales sont décrites dans «The Hallmarks of Cancer» par Hanahan et Weinberg (17), qui souhaitaient dessiner une carte universelle du développement du cancer. Grâce aux avancées de la recherche médicale depuis 20 ans, ils ont pu développer et enrichir ces caractéristiques phares à partir des 6 originales, que sont : la résistance à l'apoptose, l'angiogenèse accrue, l'évitement de la croissance suppressive, la capacité à induire la prolifération cellulaire incontrôlée, la stimulation de l'invasion et de la métastase et l'évitement de la sénescence (18,19). Les cancers hématologiques diffèrent un peu des autres cancers que nous appelons « solides ». En effet, ils ne produisent pas de masse initiale localisée, mais naissent dans des niches hématopoïétiques, principalement dans la moelle osseuse. Les cellules cancéreuses peuvent quitter par la suite les niches hématopoïétiques et migrer dans le sang circulant.

Ainsi, il existe de nombreux mécanismes qui coopèrent pour favoriser le développement d'une leucémie, c'est à dire la "leucémogénèse". Elle est la conséquence de l'acquisition séquentielle de multiples aberrations, synergiques ou non, notamment dans les voies épigénétiques, le cycle cellulaire, la prolifération, la transduction des signaux et l'apoptose.

Les divers mécanismes qui transforment une cellule hématopoïétique normale en une cellule leucémique supportent l'idée que la LAM est une maladie hétérogène (20).

1.2.1. Emergence des cellules souches leucémiques

L'acquisition de mutations transforme les CSH en CSH pré-leucémiques puis des mutations additionnelles transforment ces cellules, jusqu'alors bénignes, en cellules souches leucémiques (CSL) malignes. C'est le « two-hit » model proposé par Gilliland et Griffin (21) (Figure 3).

Ces CSL sont à l'origine des cellules progénitrices leucémiques appelées blastes. Les cellules blastiques sont des cellules sanguines incapables de se différencier correctement en cellules sanguines fonctionnelles. La prolifération incontrôlée des blastes entraîne l'envahissement de la moelle par des cellules immatures. Lapidot et Dick ont démontré que les CSL partageant le phénotype CD34+CD38- pouvaient proliférer chez les souris immunodéficientes (22). Les CSL sont alors capables d'initier, de propager et de maintenir la leucémie lorsqu'elles sont transplantées dans un nouvel hôte. Partageant plusieurs traits avec les CSH, les CSL sont elles aussi quiescentes. Or les chimiothérapies utilisées dans le traitement de la LAM ciblent les cellules en division. La découverte des CSL nous oblige à repenser les stratégies de traitement contre la LAM. Dorénavant, il faut prendre en compte non seulement l'élimination des blastes (masse tumorale) mais aussi l'éradication des CSL quiescentes.



La persistance de CSL est au centre des problématiques actuelles de résistance à la chimiothérapie, et de ce fait est associée à un risque de rechute accru et à un mauvais pronostic de survie (23).

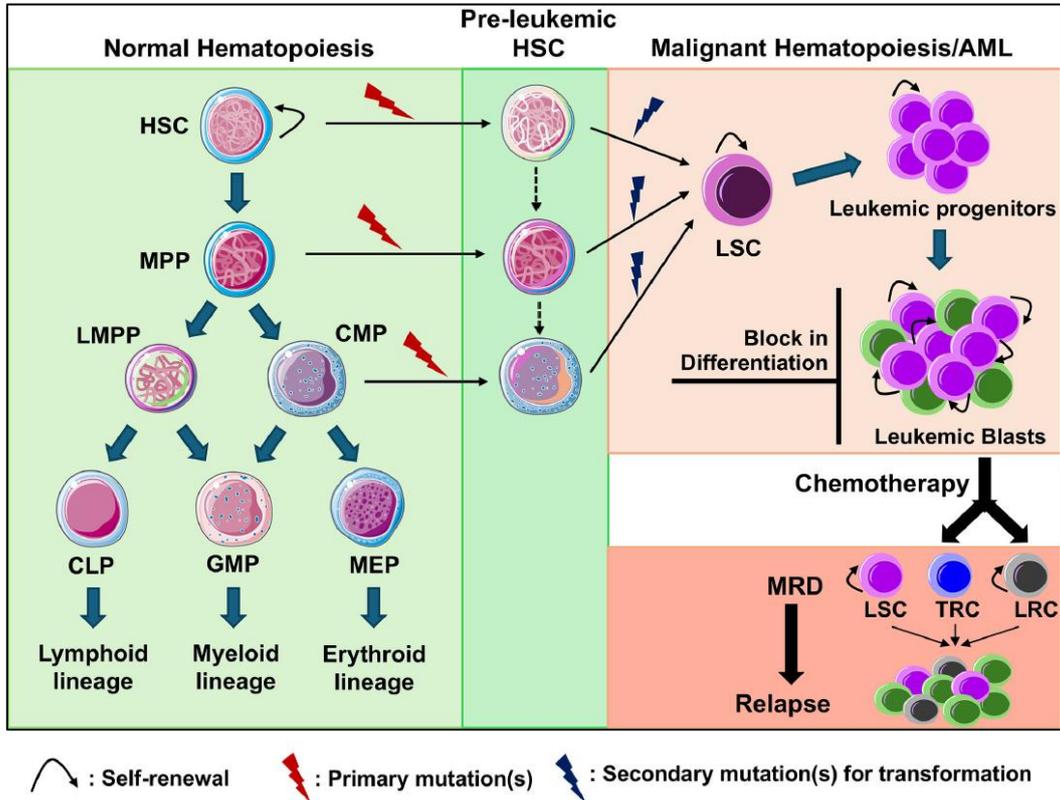


Figure 3 : La leucémogénèse

Des mutations primaires entraînent la transformation de CSH ou MPP/CMP physiologiques (compartiment vert clair) en un état pré-leucémique bénin (compartiment vert foncé). Puis dans un deuxième temps elles sont transformées en CSL générant des blastes incapables de se différencier (compartiment beige). Bien que le traitement par chimiothérapie d'induction standard puisse entraîner une rémission complète (RC), une population de CSL résistante à la chimiothérapie (TRC) peut survivre et constituer une maladie résiduelle mesurable (MRD). Ces TRC ont la capacité d'induire une rechute. Les cellules de LAM peuvent aussi acquérir de manière adaptative (par opposition à la sélection par résistance à la chimiothérapie) des nouvelles mutations ou aberrations chromosomiques lors de l'exposition au traitement, donnant naissance à des nouvelles cellules régénératrices de leucémie (LRC) permettant elles aussi d'initier une rechute (compartiment orange). Figure de Long, N. A., Golla, U., Sharma, A. & Claxton, D. F. A, Stem Cell Rev and Rep (2022) (24).

1.2.2. Anomalies génétiques et cytogénétiques des LAM

Avec plus de 5000 mutations identifiées parmi 76 gènes (ou régions génomiques), il est impératif de prendre en compte la variabilité et la diversité génétique dans la LAM. Le nombre d'anomalies génétiques dans les LAM est néanmoins bien inférieur aux autres cancers (25).

L'avènement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) s'apparente à une corne d'abondance en termes de connaissances génomiques. Elles nous ont

permis d'apprendre que cette maladie résulte principalement de co-mutations, avec 2 ou plusieurs mutations conductrices « drivers » identifiées chez 86 % des patients, la médiane du nombre de gènes mutés de manière récurrente chez les patients atteints de LAM *de novo* étant de cinq (26,27). Les mutations « drivers » sont des altérations du génome qui contribuent fonctionnellement à l'oncogenèse.

Les mutations les plus fréquentes chez les patients sont situées dans les gènes *DNMT3A*, *FLT3*, *TP53*, *NPM1*, *RUNX1*, *TET2*, *ASXL1* et *IDH2*.

Les principales mutations peuvent toucher des gènes dont les produits jouent un rôle dans : la voie de signalisation des kinases (*FLT3*, *KRAS*, *NRAS*, *KIT*, *PTPN11*, *NF1*), la régulation épigénétique (*DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *KMT2A*), sont des facteurs de transcription (*CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2* ou la nucléophosmine (*NPM1*)), des suppresseurs de tumeurs (*TP53*) ou font partie de complexe d'épissage (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *ZRSR2*) ou du complexe cohésine (*RAD21*, *STAG1*, *STAG2*, *SMC1A*, *SMC3*) (28). La **Figure 4** illustre la complexité génétique des LAM et les mutations co-occurentes les plus courantes.

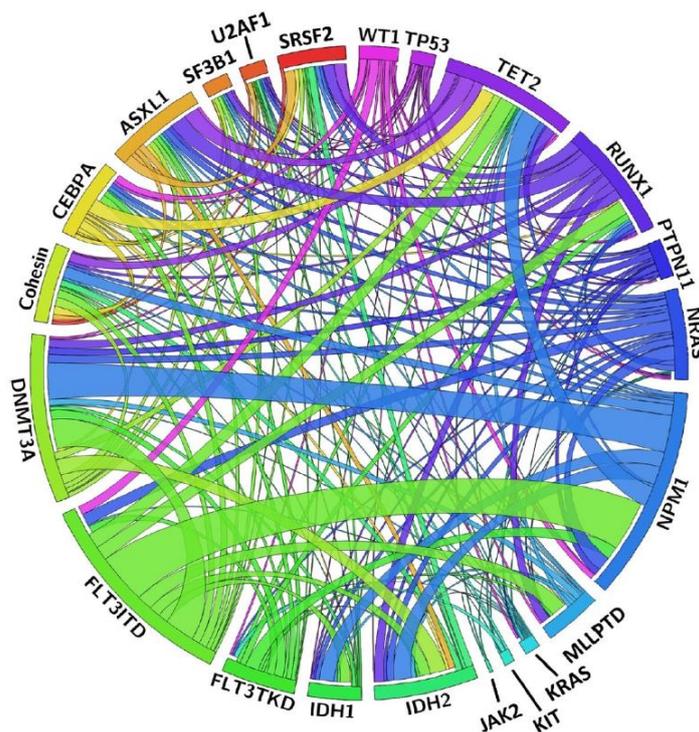


Figure 4 : Anomalies génétiques et co-mutations dans la LAM

Diagramme Circos représentant les mutations géniques les plus courantes et les co-occurrences chez les patients atteints de LAM. La longueur de l'arc correspond à la fréquence de la première mutation génique, et la largeur du ruban correspond à la proportion de la deuxième mutation génique. Figure de Hou, H.-A. & Tien, H.-F., *J Biomed Sci* (2020) (29).

Bien qu'environ 45 % des patients présentent un caryotype normal, de nombreuses aberrations structurales et numériques différentes, telles que des translocations



réciroques et non équilibrées, des inversions, des insertions, des délétions, des isochromosomes, des chromosomes isodicentriques, des monosomies et des trisomies sont récurrentes chez les patients atteints de LAM (30). Les monosomies ou délétions d'une partie ou de la totalité des chromosomes 5 ou 7 et la trisomie 8 sont les anomalies cytogénétiques les plus souvent observées. Certaines des translocations courantes sont t(8;21), t(15;17) et t(9;22), donnant respectivement les gènes de fusion *RUNX1::RUNX1T1*, *PML::RARA* et *BCR::ABL1* (31).

1.2.3. L'hématopoïèse clonale

Depuis 2014, l'émergence du terme hématopoïèse clonale (CH) reconceptualise nos idées sur les oncogènes et leurs liens avec la malignité. Le NGS a permis de découvrir chez de nombreux patients sains des variants de gènes associés à des néoplasies myéloïdes. Les mutations « drivers » dont nous venons de discuter sont identifiées de façon « fortuite » lors d'examens pour d'autres maladies chez des patients ne présentant pas de signes cliniques de leucémie.

Nous parlons d'hématopoïèse clonale lorsqu'une CSH présentant une mutation génétique donne naissance à des nouvelles cellules hématopoïétiques portant la même mutation. Cette mutation doit être somatique et non germinale.

La notion de seuil de détection de ces mutations, appelée fréquence allélique (variant allele frequency ou VAF), permet de déterminer si la CH peut être considérée comme une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) ou non. La présence d'une mutation somatique en l'absence de malignité myéloïde ou de cytopénies avec une VAF supérieure à 2 % est classée comme CHIP. Dans le cas d'une cytopénie persistante, nous parlons plutôt de cytopénie de signification indéterminée (CCUS) (32).

Le risque d'évolution d'une CHIP vers une hémopathie reste cependant très faible. Il est important de souligner que si nous n'imposons pas de seuil prédéfini, une anomalie clonale peut facilement être observée chez une grande proportion d'individus sains. Avec un seuil de détection de 0,01 %, nous pouvons détecter des anomalies clonales du gène *TET2* chez 95 % des sujets de plus de 65 ans (33). Il est alors important de discerner quand le suivi d'une CHIP au long terme est judicieux.

Dans la classification 2022 de l'OMS, les CHIP et CCUS sont reconnues comme des états précurseurs de maladies myéloïdes (34). Mais alors que l'hématopoïèse clonale représente une étape précoce vers une malignité hématologique, la plupart des individus ne développeront jamais de cancer du sang (35). Étonnamment, des études épidémiologiques ont néanmoins démontré que l'hématopoïèse clonale est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues et de maladies liées à l'âge, notamment du système cardiovasculaire (36).

Il a été constaté qu'avant l'âge de 40 ans, les mutations dans les gènes « drivers » sont très rares. Cependant, à 70 ans, environ 10 % des individus présentent une mutation dans leurs leucocytes. La fréquence augmente avec l'âge, d'où l'utilisation du terme de clonalité hématopoïétique liée à l'âge (ARCH). Ces fréquences dépassent largement l'incidence des cancers hématologiques cliniquement diagnostiqués dans la population générale, l'acquisition d'une ARCH ne préjugant donc pas nécessairement d'une transformation maligne. Il est intéressant de noter que la majorité des individus porteurs d'une ARCH présentent des mutations dans des gènes impliqués dans la régulation épigénétique : *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1* (37,38).

1.3. Définition d'une LAM

La leucémie aiguë myéloïde est une maladie hématopoïétique hétérogène caractérisée par un arrêt de différenciation des cellules souches myéloïdes ou des cellules progénitrices, et de leur prolifération clonale maligne incontrôlée. Ces cellules souches sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation et sont donc immatures. La multiplication rapide de ces blastes entraîne un envahissement médullaire au détriment des cellules hématopoïétiques saines responsable de cytopénies et éventuellement un passage dans le sang des blastes.

Les LAM se manifestent plus ou moins brutalement et sont considérées comme des urgences médicales face aux risques d'engagement du pronostic vital des patients lors d'infections, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou même de syndrome de lyse tumorale.

1.4. Socio-épidémiologie

Selon le rapport Santé publique France et de l'Institut National du Cancer rédigé à partir des registres des cancers du réseau Francim, le nombre de nouveaux cas de LAM estimé en 2018 en France métropolitaine était de 3 428, dont 1787 chez l'homme (52 %), constituant ainsi 9 % des hémopathies malignes derrière les lymphomes non hodgkiniens (~61 %), les myélomes (~12 %), les syndromes myélodysplasiques (~12 %) et les leucémies lymphoïdes chroniques (~10 %). Ceci correspond à une incidence standardisée sur la population mondiale de 3,1 pour 100 000 personne-année chez l'homme et de 2,3 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,35) (39). Une progression de l'incidence dans la population générale a été observée depuis les années 1980. Ceci peut s'expliquer en partie par le vieillissement de la population française. Bien que rares, les LAM représentent 80 % des leucémies aiguës de l'adulte (20 % étant des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)). Maladie du sujet âgé, l'âge médian au diagnostic des LAM est de 72 ans. A noter aussi que les LAM sont plus fréquentes chez les sujets atteints de trisomie 21.



Les termes *péjoratif* ou *défavorable* figurent souvent en première ligne d'articles abordant le sujet des LAM. En effet, avec une survie nette standardisée estimée à 50 % à 1 an et à 27 % à 5 ans, elle a le pronostic le plus défavorable des hémopathies malignes. Ce pronostic varie selon plusieurs facteurs, dont la présence d'anomalies caryotypiques et génomiques, que nous aborderons en détail par la suite. L'âge est là aussi un facteur important avec une forte disparité et une chute de la survie nette à 5 ans selon l'âge au diagnostic, de 69 % à 30 ans à 6 % à 80 ans. En outre, parmi les leucémies, dont les LAL, les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), la LAM a le pourcentage le plus élevé de décès, soit 62 % des décès liés à la leucémie (40,41).

1.5. Etiologie

1.5.1. Les LAM de novo

Dans 65 % des cas, les LAM surviennent sans circonstance favorisante particulière chez la personne considérée jusqu'à présent comme saine et sont appelées LAM « *de novo* ». Les connaissances actuelles sur les facteurs déclenchants conduisant à la transformation maligne des cellules souches hématopoïétiques demeurent encore insuffisamment élucidées. Les LAM *de novo* sont le produit d'une accumulation d'altérations génétiques acquises, néanmoins il a été découvert que certains gènes mutés prédisposants à la LAM peuvent aussi être hérités selon un mode dominant autosomique (par ex : *DDX41*, *CEBPA*, *RUNX1*, *GATA2*) (42), contribuant ainsi au risque de développer une LAM.

1.5.2. Les LAM secondaires

Les LAM peuvent être dites « secondaires » à des traitements anticancéreux comme certaines chimiothérapies (agents alkylants, inhibiteurs de topoisomérase II) ou la radiothérapie. Les LAM secondaires à des traitements alkylants apparaissent environ 5 à 7 ans après exposition et représentent 70 à 80 % des LAM secondaires. Une fréquence importante de mutations *TP53* est retrouvée parmi ces LAM liées au traitement. En effet, les mutations *TP53* sont identifiées dans 5 à 10 % des SMD et LAM *de novo*, par rapport à 25 à 40 % des SMD et LAM liées au traitement (43). Cette différence décrit un mécanisme de leucémogénèse distinct, avec une chimiothérapie cytotoxique qui induit une sélection clonale des cellules *TP53m* (44).

Les LAM secondaires peuvent aussi représenter l'évolution d'une hémopathie acquise déjà installée (syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif, aplasie médullaire, hémoglobinurie paroxystique nocturne...), voire venir compliquer une maladie constitutionnelle (syndrome de Down, syndrome de Noonan, maladie de Fanconi, anémie de Blackfan-Diamond...).



Ces formes secondaires sont plus fréquentes chez le sujet âgé chez qui elles représentent 25 à 40 % des cas incidents selon les registres (45,46). Les LAM liées à un traitement sont le plus souvent observées après le traitement d'un cancer du sein ou d'un syndrome lymphoprolifératif (47,48).

1.5.3. L'impact des facteurs environnementaux

D'autre part, des facteurs environnementaux peuvent être mis en cause comme l'exposition à des rayonnements ionisants, des agents chimiques (benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques,...), des infections virales (virus à ARN, mycovirus infecté *Aspergillus flavus*...) ou le tabagisme (42,49). L'impact des rayonnements ionisants sur l'hématopoïèse a été notamment mis en évidence avec une incidence accrue de LAM retrouvée chez les survivants à des explosions de bombes atomiques (50). Les travailleurs des industries nucléaires sont eux aussi exposés à ce risque supplémentaire ainsi que par exemple, les personnels navigants d'avions exposés quotidiennement aux radiations cosmiques (50,51).

2. Le diagnostic

2.1. Diagnostic clinique

L'atteinte médullaire est suspectée lors d'une complication clinique d'une ou des cytopénies : altération de l'état général, syndrome anémique (asthénie, pâleur, vertiges, acouphènes, dyspnée, tachycardie), syndrome hémorragique (purpura cutané, épistaxis, gingivorragies, hématomes spontanés), état infectieux (hyperthermie, pneumopathie...). La LAM peut parfois être asymptomatique et découverte fortuitement lors de la réalisation d'un hémogramme (cytopénies, blastose...).

Les patients peuvent présenter un syndrome tumoral avec la tuméfaction des organes hématopoïétiques (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie). Plus rarement, des manifestations extra-hématologiques peuvent être observées telles que des douleurs osseuses, une atteinte neuroméningée, une atteinte testiculaire, des nodules dermiques (leucémides) ou encore une hypertrophie des gencives.

Toutefois, la LAM peut également apparaître brutalement et engager le pronostic vital du patient. Une insuffisance médullaire aiguë fait courir le risque d'infection sévère voire de sepsis. Parmi les complications qui nécessitent une hospitalisation d'urgence, la CIVD est présente dans quasiment toutes les leucémies aiguës promyélocyaires (LAP) (LAM 3) ainsi que dans certaines formes hyperleucocytaires des LAM myélomonocytaires (LAM 4) et monoblastiques (LAM 5). Cette hyperactivation anormale de la coagulation, par libération de facteurs pro-coagulants contenus dans les blastes, provoque un syndrome hémorragique majeur et une défaillance multi-organes. Le syndrome de leucostase est lui aussi redouté en cas d'hyperleucocytose blastique. A l'origine d'une détresse



respiratoire aiguë et de troubles neurologiques (troubles de la vigilance, crise comitiale) liés à l'accumulation de blastes dans les capillaires, la leucostase s'observe surtout dans les LAM 5 mais aussi les LAM 4 hyperleucocytaires (*classification des LAM détaillée dans la sous-partie 3.1*).

Les patients atteints de LAM courent aussi le risque de compression par le syndrome tumoral (envahissement de tissus extramédullaires) ou de syndrome de lyse tumorale spontané, un relargage brutal dans le secteur extracellulaire de métabolites intracellulaires par mort cellulaire (risque accru après le début d'une chimiothérapie), provoquant une hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie.

2.2. Diagnostic biologique

Face à ce risque d'évolution rapide et brutale, les leucémies aiguës sont toujours considérées comme des urgences diagnostiques et thérapeutiques. Il est alors impératif de réaliser au plus vite les examens diagnostiques permettant de confirmer et de préciser le type de leucémie aiguë dont le patient est atteint.

2.2.1. Cytologie

2.2.1.1. Hémogramme

Dans un tableau classique de leucémie aiguë, le patient présente une pancytopenie et une blastose sanguine. La numération des cellules du sang ou Numération Formule Sanguine (NFS), montre une anémie arégénérative (réticulocytes bas, concentration en hémoglobine inférieure à 13g/dl chez l'homme, 12 g/dl chez la femme), une numération leucocytaire variable avec une neutropénie ou agranulocytose fréquente (nombre de PNN inférieur à 1.7 G/L), et une thrombopénie (nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L). La présence de cellules blastiques peut être mise en évidence sur un frottis sanguin, cependant l'absence de ces blastes circulants n'exclut pas le diagnostic de leucémie aiguë.

2.2.1.2. Myélogramme

2.2.1.2.1. Aspiration médullaire

Une aspiration médullaire, par ponction au niveau de la crête iliaque postérieure, suivi d'un étalement sur lame du liquide médullaire récolté et coloration au May-Grünwald-Giemsa permet d'identifier morphologiquement les populations cellulaires présentes dans la moelle osseuse. Le frottis médullaire apporte des informations tant qualitatives que quantitatives, sur la densité cellulaire, la répartition et la qualité des lignées cellulaires.

Ainsi, le diagnostic de leucémie aiguë est confirmé par la présence de plus de 20 % de blastes selon la définition OMS, qui fait actuellement office de référence en France. Une



moelle dite riche avec une raréfaction des précurseurs normaux est aussi observée dans ce cas. A noter que des cellules indifférenciées peuvent être présentes de façon physiologique chez le sujet sain, avec un myélogramme normal pouvant présenter entre 0.5 et 2 % de ces cellules.

Additionnellement, l'analyse du frottis médullaire permet principalement aujourd'hui de différencier une LAM M3 des autres sous-types de LAM (voir la classification FAB (French-American-British) en 3.1.).

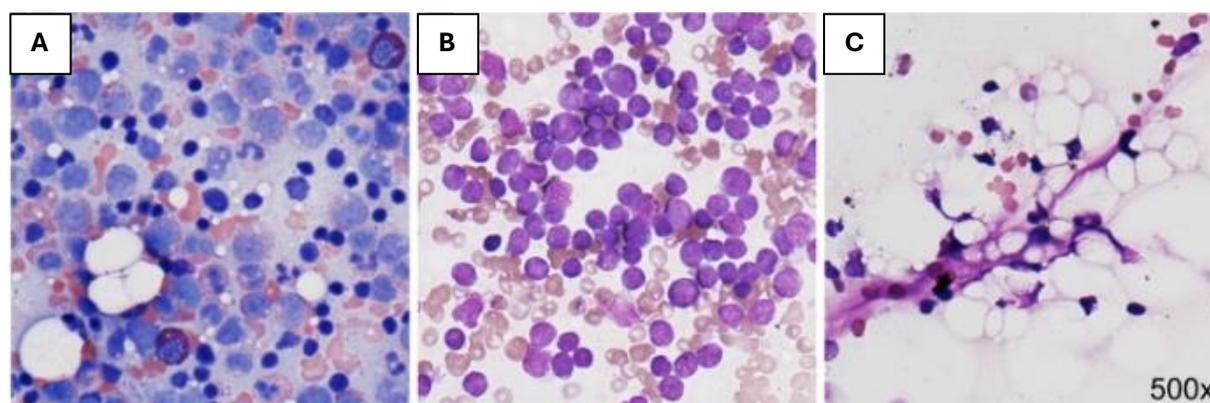


Figure 5: Aspects cytologiques de la moelle osseuse

*Frottis médullaires de A. Moelle osseuse saine B. Moelle osseuse leucémique aiguë C. Moelle osseuse aplasique. En A, les cellules sont hétérogènes avec plusieurs nuances de violet montrant une population cellulaire hétérogène, tandis qu'en B la population cellulaire est plus uniforme en couleur mais aussi en taille, montrant l'aspect d'invasion blastique de la moelle osseuse avec la raréfaction d'autres types cellulaires. La moelle est dite riche en cellules en B, dû à la prolifération anarchique des blastes et par opposition à une aplasie médullaire en C où peu de cellules sont présentes. Images de Sharma, R. & Nalepa, G. *Pediatr Rev* (2016) (52).*

2.2.1.2.2. Biopsie Ostéo-Médullaire

Bien que rarement nécessaire, une biopsie ostéo-médullaire (BOM) peut compléter une aspiration médullaire. Elle permet l'étude histologique des tissus grâce à l'architecture préservée, contrairement à l'aspiration médullaire, et est toujours réalisée face à une suspicion de myélofibrose. Elle est indispensable lorsque l'aspiration est impossible à pratiquer (aspiration « sèche » ou « blanche »), ce qui peut être dû à une infiltration leucémique compacte ou une importante myélofibrose. En effet, au cours des LAM secondaires à des chimiothérapies (notamment agents alkylants), une moelle fibreuse et/ou hypoplasique peuvent être observées (53). Elle permet aussi un diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs infiltrant la moelle ou avec une aplasie médullaire.

2.2.2. Immunophénotypage

L'immunophénotypage des blastes est un élément clé du diagnostic de la LAM, mais aussi de son suivi. Cette analyse, qui se fait par cytométrie en flux multiparamétrique, permet de différencier une atteinte de la lignée myéloïde d'une atteinte lymphoïde, tout



en aidant à classer la LAM plus précisément, et permettre le suivi de la maladie au cours du traitement (54,55). En se basant sur le diamètre cellulaire (FSC), l'aspect des granulations (SSC) et l'expression ou non d'antigènes membranaires ou intra-cellulaires, la cytométrie en flux peut identifier et quantifier les différentes populations cellulaires récoltées lors d'une aspiration médullaire et/ou prise de sang périphérique. La technique consiste à marquer les cellules avec des anticorps monoclonaux couplés à un fluorochrome, dont la fixation est détectable par des faisceaux laser permettant ainsi d'identifier les antigènes de surface portés par les cellules leucémiques. Les blastes se distinguent souvent des cellules matures par l'expression de marqueurs d'immaturité et l'absence d'antigènes normalement présents sur les cellules matures. Par exemple, les myéloblastes peuvent être distingués des cellules myéloïdes matures ou en maturation par l'expression de CD34 et CD117 et l'absence de marqueurs de maturation tels que CD11b, CD15 et CD16. Les blastes ont en général une granulosité faible (mesurée par le paramètre SSC) et une expression faible à intermédiaire de CD45.

La valeur pronostique fournie par l'immunophénotypage est attribuée à sa prédiction de certains sous-types cytogénétiques ou moléculaires. Par exemple, les blastes de LAM avec une translocation $t(8;21)(q22;q22)$ expriment souvent des marqueurs de cellules B tels que CD19. Cette LAM est associée à un pronostic favorable (54,55). L'immunophénotypage est aussi un outil essentiel dans le suivi de la maladie résiduelle mesurable (MRD). Une variation de la MRD au fil du temps est associée à un risque important de rechute (56).

Cependant, l'analyse par cytométrie en flux peut être longue et fastidieuse. De plus, il est difficile d'éviter des biais d'interprétation lors de l'étape de sélection manuelle des populations (« gating »), qui diffère inévitablement légèrement entre chaque personne, malgré des efforts de standardisation.

2.2.3. Cytogénétique

Le caryotype peut être établi avec des cellules en métaphase permettant la recherche d'anomalies à l'échelle chromosomique. Cette technique permet d'identifier les aberrations chromosomiques présentes et de fournir l'emplacement précis des points de cassure dans les translocations et inversions associées à la leucémie.

Les anomalies chromosomiques clonales se définissent comme une aberration structurelle identique, ou un gain du même chromosome structurellement intact (trisomie), détectées dans au moins deux cellules en métaphase, ou le même chromosome manquant (monosomie) dans un minimum de trois cellules. Elles sont régulièrement observées chez les patients atteints de LAM au moment du diagnostic (30).

La cytogénétique est aussi essentielle pour préciser le pronostic et le traitement à entreprendre. Par exemple, la mise en évidence de la translocation $t(15;17)$, conduit à un



traitement avec l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA). L'expression simultanée de plusieurs anomalies cytogénétiques clonales donne le statut de caryotype complexe et est considérée de très mauvais pronostic (57).

La technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) interphasique permet de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques submicroscopiques. Elle offre une plus grande précision que le caryotype et est parfois utilisée en complément. Cette technique repose sur les liaisons complémentaires entre les bases de l'ADN et des sondes fluorescentes et peut mettre en évidence des anomalies de structure non décelables par un caryotype.

2.2.4. Génétique moléculaire

Les études de génétique moléculaire reposent sur les techniques de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et de séquençage.

2.2.4.1. Les techniques conventionnelles

La PCR permet d'amplifier des brins courts prédéfinis d'ADN ou d'ARN (RT-PCR dans ce cas) ciblés à l'aide d'amorces spécifiques. Le séquençage par Sanger quant à lui se base sur la PCR à terminaison de chaîne, avec une seule amorce nécessaire.

La ddPCR ou droplet digital PCR a été développée récemment. C'est une technique de PCR par microfluidique basée sur le partitionnement des échantillons en 20 000 gouttelettes par émulsion eau-huile. Des matrices présentes dans chacune des gouttelettes sont alors amplifiées par PCR et le nombre de copies/ μ l est calculé en utilisant la loi statistique de Poisson. A la différence de ses prédécesseurs, la ddPCR permet une quantification absolue et la détection de mutations rares, fonctionnant même avec des ARN dégradés, faisant surtout d'elle un potentiel outil de suivi de la MRD.

Simple, rapides, et peu onéreuses, ces techniques sont toujours très utilisées pour la recherche et la confirmation de la présence ou non de mutations spécifiques.

2.2.4.2. Le Next Generation Sequencing

Au cours des dernières années, les techniques regroupées sous le nom de séquençage de nouvelle génération (NGS) remplacent progressivement la méthode conventionnelle de séquençage Sanger. Alors que la méthode Sanger ne séquence qu'un seul fragment d'ADN à la fois, le NGS a la capacité de séquencer en simultané des millions de fragments. De plus, il offre une solution combinée pour l'analyse parallèle de l'ADN pour les mutations et de l'ARN pour les fusions.

En 2000, l'ébauche du premier séquençage du génome humain avait un coût estimé à 300 millions de dollars (58). Depuis, le coût de la réalisation d'un séquençage complet du génome humain ou whole genome sequencing, (WGS), a diminué plus rapidement



que prédit par la loi de Moore et surtout plus que nous aurions pu l'espérer. En 2024, il suffit d'environ 600 dollars pour effectuer un séquençage complet et cette somme continue de diminuer face au marché très compétitif et à l'amélioration de la chaîne de séquençage, notamment grâce à une meilleure chimie, une imagerie plus efficace et des analyses plus avancées. Ainsi, aujourd'hui il est possible de faire du séquençage de haut débit dans le cadre de la prise en charge d'un patient leucémique.

Cependant, la quantité de données générées par un WGS et le temps conséquent pour analyser ces données sont incompatibles avec un diagnostic clinique de routine. Pour cette raison, le séquençage ciblé a gagné en popularité ces dernières années, avec le remplacement progressif de dépistage des gènes par techniques conventionnelles par des panels ciblés de séquençage NGS. Étant donné que peu d'hôpitaux disposent de l'équipement et des personnes formées nécessaires à la réalisation de ces analyses, celle-ci peut être externalisée. Eurofins-Biomnis par exemple propose un panel comprenant l'analyse de 41 gènes (listés dans le [Tableau 7](#) disponible en annexe) (59). La sélection des gènes indispensables à séquencer doit se faire selon les classifications et recommandations en vigueur (abordées dans « Les nouvelles classifications de 2022 » en 3.2.).

La principale limitation de la technologie NGS demeure le délai d'obtention des résultats, qui est souvent d'environ 2 semaines. Dans ce contexte, les techniques conventionnelles basées sur la PCR sont toujours utilisées pour le dépistage rapide de certains gènes dont des anomalies modifient la prise en charge thérapeutique des patients qui pourront bénéficier d'une thérapie ciblée. Les gènes le plus souvent recherchés par PCR sont *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2* et les gènes de fusion.

3. Les classifications

Au fil des années, plusieurs classifications ont été développées et améliorées pour décrire les diverses formes de LAM. Cela est largement dû au développement des nouvelles techniques de biologie moléculaire mentionnées précédemment, nous permettant de mieux décrire la maladie et donc de proposer des classifications plus précises mais aussi plus complexes.

La classification franco-américano-britannique (FAB) a été la première et unique classification jusqu'à ce qu'en 2001, une nouvelle classification de l'OMS soit mise en avant, avec en parallèle, les directives du European Leukemia Network (ELN) pour l'évaluation du risque.

Plus récemment, en concurrence avec la classification de l'OMS, la classification proposée par l'International Consensus Classification (ICC) diffère par certains aspects de la classification OMS qui, jusqu'à présent, était la référence.



Classer une LAM est d'une haute importance puisque cela dictera le plan de traitement le mieux adapté au patient ainsi que l'éligibilité de ce dernier à certains essais cliniques spécifiques.

3.1. La classification originale - FAB

La classification Franco-Américano-britannique (FAB) a été la première tentative d'organisation des différents types de LAM en groupes. Elle est basée uniquement sur la cytologie (morphologie et cytochimie) et a été développée par un groupe d'experts français, américains et britanniques spécialisés dans la leucémie en 1976 (60).

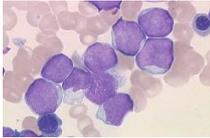
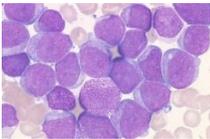
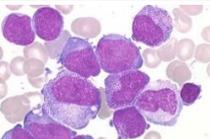
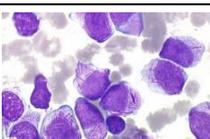
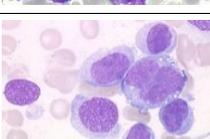
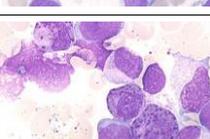
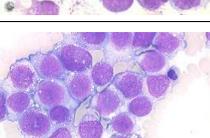
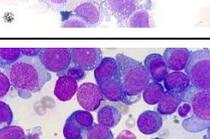
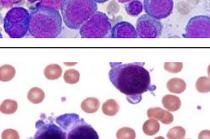
Cette classification comprenait la division de la LAM en huit sous-types (de M0 à M7) en relation avec l'origine et le niveau de maturité des cellules à partir desquelles la leucémie s'est développée, comme indiqué dans le **Tableau 1**. Plus précisément, les sous-types M0 à M5 comprennent des troubles hématologiques qui proviennent de globules blancs immatures. Le sous-type M6 a son origine dans des progéniteurs érythroïdes, tandis que le sous-type M7 provient de progéniteurs mégacaryocytaires (61).

La classification FAB n'a aujourd'hui que peu d'intérêt hormis l'identification en urgence de la LAM 3 (LAP). Elle est prise en charge comme une urgence vitale en raison d'un risque élevé de complications hémorragiques mais elle bénéficie aussi d'un bon pronostic avec un traitement spécifique efficace à base d'ATRA et de trioxyde d'arsenic (31).



Tableau 1 : La classification FAB

Construit à partir de Kumar, C. C. *Genes Cancer* (2011) et Bennett JM, et al. *British Journal of Haematology* (1976) (31,60), ainsi que des banques d'images, HEMATOCELL(62) et ASH (63).

Sous-type FAB	Classification morphologique	Frottis médullaire	Pourcentage des cas de LAM
LAM M0	Leucémie aiguë myéloblastique indifférenciée Pas de maturation granuleuse		5 %
LAM M1	Leucémie aiguë myéloblastique sans différenciation Maturation granuleuse < 10 %		15 %
LAM M2	Leucémie aiguë myéloblastique avec différenciation Maturation granuleuse > 10 %		25 %
LAM M3	Leucémie aiguë promyélocytaire Corps d'Auer en fagots, associée au gène de fusion PML-RARA. 3v : variante microgranulaire		10 %
LAM M4	Leucémie aiguë myélomonocytaire		20 %
LAM M4 eos	Leucémie aiguë myélomonocytaire avec éosinophilie		5 %
LAM M5	Leucémie aiguë monoblastique 5a : sans différenciation 5b : avec différenciation		10 %
LAM M6	Erythroleucémie 6b : leucémie érythroblastique pure 6c : présence de myéloblastes et de proérythroblastes		5 %
LAM M7	Leucémie aiguë mégacaryoblastique		5 %

3.2. Les nouvelles classifications de 2022

Ajoutées aux résultats cytologiques classiques, les informations obtenues à partir des examens génétiques, cytogénétiques et immunophénotypiques sont indispensables aujourd'hui et confèrent une véritable richesse lors du diagnostic. Ils contribuent tout de même à la complexité croissante du processus de classification et de stratification des LAM.

Depuis les années 2000, les classifications OMS, qui ont eu droit à plusieurs éditions (2001, 2008, 2016, 2022) et publications par l'IARC (International Agency for Research on Cancer), font office de standard et peuvent être retrouvées dans les fameux « livres bleus » de la classification des tumeurs. Chaque édition reflète les mises à jour de nos connaissances concernant les cancers hématopoïétiques sur la base de nouvelles connaissances biologiques et d'observations cliniques.

3.2.1. Les classifications OMS et ICC

3.2.1.1. La 5e édition de la classification OMS

Comme nous l'avons vu précédemment, jusqu'à présent, l'étalon-or pour la confirmation d'un diagnostic de LAM était une fréquence de blastes supérieure ou égale à 20 % dans la moelle osseuse et/ou le sang. Avec la 5^e édition de la classification OMS parue en 2022, le principal changement par rapport aux versions précédentes est la révision de ce dogme pour le diagnostic de la LAM en présence d'anomalies génétiques spécifiques, à condition que ces anomalies génétiques soient impliquées dans la leucémogénèse (34). La liste complète de celles-ci est donnée dans le **Tableau 8** situé en annexe.

Ce changement est basé sur des études démontrant que les patients présentant l'une de ces anomalies avec un pourcentage de blastes inférieur à 20 % ont des résultats cliniques semblables à ceux des patients ayant une fréquence plus élevée. Par exemple, les cas précédemment classés comme syndromes myélodysplasiques (SMD) ou syndromes myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives (NMP) avec mutation *NPM1* ont tendance à évoluer vers une LAM dans un court laps de temps (64).

Les LAM avec anomalies génétiques récurrentes et pour lesquelles le seuil de 20 % de blastes est maintenu sont les LAM avec mutations de *CEBPA* ou *BCR::ABL1*. Le maintien du seuil permet de différencier les cas de LAM avec chromosome de Philadelphie, des cas de LMC en accélération ou phase blastique.

Pour les autres LAM avec anomalies de type myélodysplasie, d'autres altérations génétiques non citées ou celles définies selon leur différenciation, le seuil de 20 % de blastes est maintenu.

D'autre part, la classification a été simplifiée en ne définissant plus que deux groupes, au lieu de six, selon les anomalies génétiques définies ou selon le niveau de



différenciation des cellules blastiques en l'absence d'anomalie génétique récurrente. Nous trouvons dans le deuxième cas la base de la classification FAB. D'ailleurs, le nombre de LAM classées dans cette catégorie décroît au fur et à mesure de l'avancement de nos connaissances avec le reclassement de ces LAM en tant qu'entités génétiquement définies. La classification OMS 2022 est consultable dans sa totalité en annexe (**Tableau 8**).

3.2.1.2. L'avis divergent de l'ICC

Trois mois après la publication de la nouvelle classification OMS 2022, une nouvelle classification ICC voit le jour en raison de divergences entre les experts internationaux. N'ayant pour but qu'une mise à jour des connaissances, elle s'appuie sur la classification OMS 2016 à laquelle des modifications ont été apportées (65). Les deux systèmes mettent en avant l'importance de l'intégration de données génétiques dans l'obtention d'un diagnostic plus précis. Cependant dans la classification ICC, les LAM ne sont pas classées en deux catégories distinctes mais plutôt par un système hiérarchique, avec une priorité donnée aux anomalies génétiques récurrentes. Toutefois, la différence majeure réside dans le seuil blastique. Un seuil est maintenu pour tout diagnostic, contrairement à l'OMS. Le seuil de 20 % est uniquement retenu pour les LAM avec *BCR::ABL1*, avec mutations de *TP53*, avec anomalies génétiques liées aux myélodysplasies et les LAM sans spécification. Les autres LAM avec anomalies génétiques récurrentes sont diagnostiquées dès 10 % de blastes dans la moelle et/ou le sang.

L'ICC reconnaît également le continuum biologique entre la LAM et le SMD avec des pourcentages de blastes compris entre 10 et 19 %, et le fait qu'un seuil fixe de blastes de 20 % ne soit pas pertinent pour la différenciation entre la LAM et le SMD. Cette nouveauté permet ainsi aux patients concernés de participer à des essais cliniques sur le SMD et la LAM en fonction de la présentation clinique et non en fonction de la limite de 20 %.

Le **Tableau 9** situé en annexe résume les grands changements et les principales différences entre les classifications OMS 2016, OMS 2022 et ICC 2022. Ces classifications, divergentes sur certains aspects, portent à confusion pour le diagnostic et apportent un signal négatif en termes d'homogénéisation des pratiques cliniques internationales. Cela peut porter préjudice aux patients à plusieurs niveaux, par exemple, en ce qui concerne la base de remboursement utilisée par une assurance maladie qui se fierait à un seuil de 10 % au lieu d'une absence de seuil pour prendre en charge une LAM. De plus, l'absence de consensus risquerait de compliquer la conduite des essais cliniques et pourrait entraîner des modifications de prise en charge thérapeutique. En effet, la classification correcte et précise des patients a pour vocation de ni surtraiter les patients (risque accru de toxicité), ni de limiter l'accès aux nouveaux traitements. La



détermination du schéma thérapeutique peut varier aujourd'hui selon la classification utilisée.

Pour déterminer si les différences entre ces nouvelles classifications 2022 peuvent impacter le diagnostic en pratique clinique, Huber *et al.* ont effectué une analyse rétrospective des données de 717 et 734 patients atteints respectivement de SMD ou de LAM non liés à la thérapie, qui ont été diagnostiqués initialement selon la 4^e édition de l'OMS (OMS 2016). Chaque patient a été reclassé selon les deux nouvelles classifications et une concordance globale de 86 % a été retrouvée (66). Une homogénéisation des systèmes dans une future édition serait appréciée de tous pour éviter ces écarts.

En outre, les nouvelles classifications reposent fortement sur l'utilisation de NGS, or les résultats des panels NGS peuvent nécessiter plus de deux semaines à obtenir. Des inquiétudes ont surgi quant à un éventuel retard de diagnostic qui pourrait différer la mise en place d'un traitement lié à l'utilisation de cette technique par rapport aux méthodes cytologiques traditionnelles. Röllig *et al.* démontrent que le temps entre le diagnostic et le début de la mise en place du traitement n'influe pas sur la survie (67). Il serait alors préférable d'attendre les résultats des tests NGS pour que les patients cliniquement stables se voient attribuer la meilleure option de traitement disponible. La mise en place d'un traitement face au caractère urgent de la LAM est nécessaire dans un premier temps, puis dans un second temps, un avis est rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) étayé par des résultats biologiques complets pour déterminer la prise en charge la plus adaptée. A noter l'intérêt de garder les techniques classiques de PCR permettant de tester dans la semaine des mutations cibles de certains gènes qui pourront influencer rapidement le choix du traitement (ex : *FLT3*, *IDH1*...).

De plus, dans les prochaines années, il est probable que l'on exigera non seulement une augmentation de la rapidité d'exécution, mais qu'il y aura aussi une hausse significative du volume des tests NGS et en cytométrie en flux. Il faudra donc prendre en compte cette augmentation de la demande, tant sur les plans économique et matériel qu'humain avec un personnel formé à ces analyses (68).

3.2.2. La classification pronostique de l'ELN

L'ELN a également mis à jour sa stratification du risque génétique de la LAM pour s'aligner avec la classification de l'ICC. Ce système a pour vocation d'optimiser et de coordonner la prise en charge thérapeutique de chaque sous-groupe de LAM face à la complexité des options médicamenteuses maintenant disponibles. La classification de l'ELN se base sur les résultats génétiques au diagnostic pour fournir une indication pronostique. L'édition 2022 intègre les nouvelles données moléculaires, l'évaluation de la maladie



résiduelle, et les résultats issus d'essais récents, stratifiant les patients en 3 groupes selon le risque : favorable, intermédiaire, défavorable (voir **Tableau 10** en annexe) (69).

Toutefois, après l'âge de 60 ans, il n'y a pas de modifications majeures dans la répartition des groupes de risque ELN. Cette classification est donc moins intéressante pour les personnes inéligibles à la chimiothérapie.

Si des facteurs de mauvais pronostic sont à retenir ce seront principalement ceux décrits dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Les facteurs de mauvais pronostic dans la LAM

Facteurs de mauvais pronostic	
Facteurs initiaux	Facteurs après 1 ^{ère} ligne de traitement
<ul style="list-style-type: none">- Age > 65 ans- Génétique moléculaire / cytogénétique défavorable- Antécédents de maladie hématologique- Leucémie secondaire- Etat général précaire lors du diagnostic- Comorbidités préexistantes (diabète, BPCO, maladie coronarienne)- Hyperleucocytose initiale- LAM5	<ul style="list-style-type: none">- Difficultés d'obtention de rémission- MRD persistante

4. La prise en charge conventionnelle des LAM

Chez les patients leucémiques en bon état général, la prise en charge consiste principalement en une phase d'induction puis de consolidation utilisant la chimiothérapie.

La chimiothérapie initiale dite « d'induction » a pour objectif d'obtenir une rémission complète (RC) avec un retour à un état clinique normal et une restauration de la fonction médullaire. Une ponction médullaire est effectuée post-induction pour déterminer si la moelle est riche et sans excès de blastes (<5 %) avec une normalisation de l'hémogramme (PNN >1 G/L et plaquettes >100 G/L).



Les patients en rémission reçoivent ensuite un traitement de consolidation, adapté au risque génétique. Le but ici est d'éliminer les dernières cellules blastiques pour éviter une rechute. Les patients avec un score de risque ELN favorable suivent généralement 2 à 3 cycles de consolidation à base de cytarabine (69). Les patients avec un risque de rechute dépassant 35 % à 40 % se verront proposer une greffe allogénique de CSH (70). Un patient qui reste en RC plus de 5 ans est généralement considéré comme guéri.

Malgré les bons résultats de la chimiothérapie d'induction, une grande partie des patients atteints de LAM souffrent d'une rechute dans les 3 années qui suivent la rémission initiale (71). La surveillance de la MRD est aujourd'hui indispensable afin d'espérer identifier les rechutes de façon précoce (72).

4.1. Le pilier 7+3

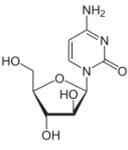
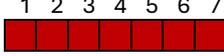
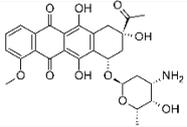
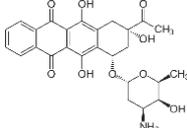
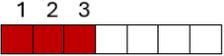
Dans un article publié en 1973, l'équipe de James Holland au Roswell Park Memorial Institute de Buffalo, New York, introduit le premier protocole de chimiothérapie pour traiter la LAM. Les médicaments décrits étaient un antimétabolite (plus spécifiquement un antipyrimidique), la cytosine arabinoside, et une anthracycline, la daunorubicine (73). La cytosine arabinoside (Ara-C) est connue aujourd'hui sous le nom de cytarabine. Découverte dans d'une éponge marine caribéenne, la cytarabine est le premier produit d'origine marine à avoir été approuvé pour une utilisation clinique par la Food and Drug Administration (FDA) (74). La daunorubicine est un antibiotique antitumoral extrait de *Streptomyces*.

Ces découvertes ont conduit à la combinaison révolutionnaire connue aujourd'hui sous le nom de « 7+3 », en référence à la durée du traitement. La cytarabine est administrée en perfusion continue pendant 7 jours en association avec une anthracycline, le plus souvent la daunorubicine ou l'idarubicine (analogue de la daunorubicine), administrée par voie IV pendant 3 jours au cours de la même période (voir [Tableau 3](#)).

Ce protocole reste le pilier de la prise en charge thérapeutique de la LAM depuis près de cinq décennies et s'avère encore très efficace, au point que des équipes actuelles cherchent toujours améliorer ce protocole, comme par exemple dans l'étude française BIG-1 qui interroge sur l'administration de la daunorubicine comparée à l'idarubicine à forte dose, ou encore au dosage de la cytarabine (75).



Tableau 3 : Le protocole 7 + 3

DCI (SPECIALITE)	Structure chimique	Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Dosage	Jours
Cytarabine (ARACYTINE®)		Bloque la synthèse d'ADN en phase S du cycle cellulaire	Antiprimidique	100-200 mg/m ² /j	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 1234567 </div>  Administration en perfusion continue
Daunorubicine (CERUBIDINE®) OU Idarubicine (ZAVEDOS®)	 	Inhibiteur de la topoisomérase II	Anthracycline	60-90 mg/m ² /j 10-12 mg/m ² /j	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> 1234567 </div>  Administration en IV

D'autres médicaments, de thérapie ciblée notamment, sont aujourd'hui venus enrichir l'offre thérapeutique des patients atteints de LAM. Par exemple, la midostaurine (RYDAPT®), un inhibiteur de récepteur tyrosine kinase, peut venir s'ajouter au standard 7+3 pour le traitement des LAM avec une mutation du gène *FLT3*. La midostaurine inhibe la signalisation intracellulaire via le récepteur FTL3, induisant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Par ailleurs, le gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®), un anticorps monoclonal anti-CD33 couplé à une molécule cytotoxique, la calichéamicine, est utilisable dans le cas des LAM CD33+.

Les personnes atteintes de LAM PML-RARα quant à elles, bénéficient d'un traitement spécifique qui consiste en l'administration de l'ATRA (VESANOID®) associé à une anthracycline (daunorubicine ou idarubicine). Le trioxyde d'arsenic (ATO, TRISENOX®) est également très efficace. L'association ATRA + ATO, sans chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, démontre une très bonne tolérance et s'avère plus efficace que la combinaison ATRA + anthracycline dans les leucémies aiguës promyélocyaires avec un taux de rémission de 100 % et un taux de survie à 2 ans de 97 % (76).

4.2. Une prise en charge inadaptée pour certains

Ce traitement de première ligne, bien que très efficace, s'accompagne d'effets indésirables importants.

L'induction 7+3 est suivie d'une aplasie profonde qui expose le patient à des risques infectieux et hémorragiques majeurs. La sortie d'aplasie peut se faire au bout de 3 à 4 semaines et l'administration de cette chimiothérapie intensive nécessite donc de nombreux soins de supports et une hospitalisation en secteur protégé.

Pendant la période d'aplasie, le risque important d'infection grave (septicémie, pneumonie) contraint à une prise en charge prophylactique, donc à un traitement antibiotique à spectre large (ex : ceftazidime, pipéracilline/tazobactam, méropénème). Cette période de neutropénie prolongée expose aussi à un risque accru d'infection mycosique (candidose, aspergillose), méritant une vigilance accrue (TDM Pulmonaire dès suspicion d'infection) et une prophylaxie (posaconazole). Une prophylaxie antivirale, assurée par l'aciclovir ou le valaciclovir, est de même généralement recommandée.

Outre le risque infectieux, la chimiothérapie est responsable de toxicité digestive, entraînant souvent nausées, diarrhées et inflammation des muqueuses digestives et buccales (mucite). Nous pouvons attribuer plus spécifiquement à la cytarabine, la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec éruptions cutanées et fièvre. D'autre part, au début du traitement, la lyse rapide des leucocytes peut entraîner une hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie et hyperkaliémie (syndrome de lyse tumoral) nécessitant une surveillance de la fonction rénale ainsi qu'un traitement pour corriger ces déséquilibres (hydratation, allopurinol ou rasburicase).

Les anthracyclines sont associées à une cardiotoxicité et exposent le patient à un risque accru de développer une arythmie, une cardiomyopathie ou encore une insuffisance cardiaque.

Ainsi, la combinaison de chimiothérapies intensives 7+3, efficace mais accompagnée d'effets indésirables conséquents, ne peut être supportée par de nombreux patients dont l'état général est, avant le traitement d'induction, déjà affaibli, notamment par l'âge, ou en raison de comorbidités variées.



II. LA PRISE EN CHARGE DE LA LAM CHEZ LE PATIENT INELIGIBLE A LA CHIMIOTHERAPIE INTENSIVE

1. La détermination du « fitness »

Au préalable de la mise en place du traitement, l'objectif est d'évaluer si les patients sont aptes à tolérer et donc à bénéficier d'un traitement intensif, non seulement au début de la prise en charge, mais aussi au fil du temps. Le traitement intensif ne sera pas proposé aux patients vulnérables ou « unfit », qui risquent un déclin clinique ou fonctionnel au cours du traitement ou à sa suite. Le ratio bénéfice/risque chimiothérapique est, en effet, dans ce cas, insuffisant. Le terme « unfit » est ainsi utilisé dans le langage courant de la prise en charge oncologique pour désigner un patient ne pouvant entreprendre une thérapie intensive au vu des risques importants associés. Une autre catégorie comprend les patients qui auront des complications très importantes liées à la thérapie et sont désignés comme fragiles ou « frail » et qui bénéficieront plutôt de soins de support.

Il est important de noter qu'il n'existe pas de recommandations officielles à disposition des oncologues permettant de définir la « fitness » d'un patient, c'est-à-dire sa capacité d'entreprendre un traitement intensif contre la LAM ou non. De nombreux facteurs sont pris en compte pour la détermination du « fitness », avec divers scores de performance et tests qui aiguillent la prise de décision. Néanmoins, la décision revient au final au médecin en concertation avec le patient (77).

1.1. Le facteur de l'âge

L'âge a historiquement été considéré comme le principal critère pour déterminer l'éligibilité à la chimiothérapie intensive chez les patients atteints de LAM. Cependant, aujourd'hui, l'âge seul ne peut plus être considéré comme un indicateur absolu pour définir les patients « unfit ». L'âge demeure toutefois un facteur important à prendre en compte, puisque les adultes plus âgés ont une mortalité accrue liée au traitement par rapport aux patients plus jeunes, pouvant aller de 10 % à 30 % de plus dans de nombreux essais cliniques (78). L'âge de référence retenu aujourd'hui pour juger de l'inéligibilité à un traitement intensif est de 75 ans.

Comme mentionné précédemment dans les sous-parties « Cellules Souches Hématopoïétiques et vieillissement » et « L'hématopoïèse clonale », avec l'âge, les CSH sont sujettes à une dérive épigénétique, à l'accumulation de mutations et de dommages de l'ADN ainsi qu'à un déclin fonctionnel. Comparées aux patients plus jeunes, les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des caractéristiques cytogénétiques défavorables et d'être réfractaires au traitement.



1.2. Les comorbidités

Une étude de cohorte rétrospective utilisant des données de la population américaine (SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results) portant sur plus de 5000 adultes diagnostiqués avec une LAM (âge médian de 78 ans) a montré que la moitié avait au moins une comorbidité majeure (79).

Il est important de prendre en compte ces comorbidités, à savoir surtout les comorbidités cardiaques, pulmonaires, rénales et hépatiques, pour prédire leur impact sur la prise en charge, car une comorbidité importante est étroitement liée à de moins bons résultats cliniques. Les indices standardisés les plus couramment utilisés chez les patients atteints de leucémie sont le Charlson Comorbidity Index (CCI) et le Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI) (80,81), consultables en annexe dans les **Tableaux 11** et **12** respectivement. En 2017, Sorrow *et al.* ont également proposé un HCT-CI plus adapté à l'évaluation des comorbidités dans le cas des LAM en ajoutant à l'indice original trois comorbidités : une hypoalbuminémie, une thrombocytopénie et un taux élevé de lactate déshydrogénase (82). L'ajout des facteurs de l'âge et des risques cytogénétiques et moléculaires (selon la classification ELN en vigueur) à cet indice HCT-CI augmenté permet une prédiction précise des risques de mortalité après le traitement initial chez les patients nouvellement diagnostiqués avec une LAM et peut ainsi servir d'outil important dans le choix de la prise en charge thérapeutique. Il est cependant essentiel de considérer qu'un patient avec une comorbidité bien gérée pourrait être apte à une thérapie intensive.

1.3. Le statut fonctionnel

Les tests d'évaluation du statut fonctionnel tels que celui défini par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), approuvé par l'OMS ou le Karnofsky Performance Score (KPS), sont largement utilisés pour évaluer l'impact de la maladie sur les capacités de la vie quotidienne.

L'ECOG permet de graduer la capacité d'une personne à effectuer des activités de la vie quotidienne de façon générale entre 0 et 5, 0 équivalent une capacité fonctionnelle active et autonome (voir **Tableau 4**). L'échelle de Karnofsky est, elle, graduée en pourcentage de 0 % à 100 %, où 100 % correspond à une capacité fonctionnelle normale, équivalente au 0 de la grille de performance ECOG (83–85). L'échelle de Karnofsky est disponible pour consultation en annexe, **Tableau 13**.

Les patients âgés ayant un mauvais score de performance fonctionnelle au moment du traitement (par exemple, un score ECOG de 3 ou 4, quelle que soit la cause sous-jacente) ont une forte probabilité de toxicité liée au traitement et une moindre probabilité de bénéfice.



Tableau 4 : L'échelle de statut de performance ECOG

Selon Oken, MM. et al. *Am J Clin Oncol.* (1982) (83).

Echelle ECOG	
Grade	Définition
0	Patient pleinement actif. Capable d'exercer son activité normale sans aucune restriction.
1	Patient restreint dans ses activités physiques , mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires, ex. : travaux ménagers légers, tâches administratives.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50 % de la journée.
3	Patient capable de soins personnels limités, alité ou au fauteuil > 50 % de la journée.
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui-même. Totalement alité ou confiné au fauteuil.
5	Décès.

D'autres tests existent permettant d'évaluer la capacité physique et l'autonomie du patient. Le test Short Physical Performance Battery (SPPB), ou encore le « get up and go », est une manière rapide et objective d'évaluer spécifiquement la force des membres inférieurs, l'équilibre et la mobilité fonctionnelle, chez les personnes âgées de plus de 65 ans (86). Ce test comprend l'évaluation de la capacité de se lever d'une chaise sans ou avec l'utilisation des bras, la capacité de rester debout sans aide, et la vitesse de marche ou « gait speed » où le patient effectue quelques mètres chronométrés.

Les activités instrumentales de la vie quotidienne (IAVQ) tels que l'aptitude à utiliser un téléphone, à manipuler de l'argent, à faire ses courses, à utiliser les moyens de transport ou encore à cuisiner peuvent aussi être évaluées pour déterminer la dépendance du patient. La capacité à effectuer les tâches journalières sera amenée à se dégrader pendant la prise en charge de la LAM. La disponibilité d'un aidant est dans ce cas un facteur important à prendre en compte lors du choix du traitement (87).

1.4. Les autres facteurs déterminants

Outre l'âge, les comorbidités et le statut fonctionnel, d'autres paramètres peuvent compter dans la détermination du fitness du patient.

La fonction cognitive influe sur l'observance du traitement par le patient. Les patients ayant des troubles de la mémoire rencontrent souvent des difficultés à comprendre et à suivre les conseils médicamenteux. De plus, cela entrave l'interaction patient/médecin dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque et peut motiver la suspension d'un traitement face au risque de non-observance ou influencer sur la décision d'inclusion dans

des essais cliniques. Plusieurs tests cognitifs sont à disposition des praticiens, basés principalement sur l'appréciation de la mémoire mais aussi sur la concentration et l'orientation pour déterminer l'importance des troubles cognitifs éventuels.

La présence ou non de dépression, la volonté d'entreprendre un traitement synonyme de période difficile et épuisante, le soutien des proches, le statut socio-économique, la proximité des centres de soins ou encore la nutrition contribuent tous à la décision thérapeutique d'entreprendre ou non un traitement lourd.

1.5. Le consensus SIE/SIES/GITMO

Afin d'homogénéiser les pratiques thérapeutiques, Ferrera *et al.* décrivent un consensus de critères permettant la catégorisation « unfit » d'un patient, proposé par les sociétés savantes italiennes d'hématologie, d'hématologie expérimentale et de greffe de moelle osseuse (SIE - Società Italiana di Ematologia, SIES - Società Italiana di Ematologia Sperimentale, GITMO - Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) (88). Il combine plusieurs aspects dont l'âge, les comorbidités, la performance fonctionnelle et la santé mentale. Selon ces critères dits « de Ferrara », l'inaptitude à la chimiothérapie intensive nécessite la présence d'une des neuf conditions citées dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 : Les critères d'inéligibilité à la thérapie intensive selon Ferrera *et al.*

Selon Ferrara, F. et al. Leukemia. (2013) (88).

Critères « Unfit »	
1.	Âge avancé (plus de 75 ans)
2.	Comorbidité cardiaque sévère
3.	Comorbidité pulmonaire sévère
4.	Comorbidité rénale sévère
5.	Comorbidité hépatique sévère
6.	Infection active résistante à la thérapie anti-infectieuse
7.	Déficiência cognitive
8.	Faible statut de performance (échelle fonctionnelle de l' ECOG)
9.	Toute autre comorbidité que le médecin juge incompatible avec la chimiothérapie

La catégorisation prospective de patients atteints de LAM est cruciale pour identifier les patients qui risquent de ne pas tolérer la chimiothérapie standard et pourraient bénéficier d'une participation précoce à des essais cliniques, tels que des études de désescalade de dose ou testant de nouveaux traitements moins toxiques. Tout aussi important, l'évaluation du fitness permet d'identifier les adultes plus âgés qui pourraient bénéficier d'un traitement plus intensif, y compris une combinaison de chimiothérapie



intensive et d'agents novateurs, afin d'améliorer les résultats à long terme et d'éviter un sous-traitement basé sur l'âge ou des comorbidités gérables.

En 2021, 46 % des patients discutés en RCP avaient des profils non éligibles à la chimiothérapie intensive au sein des centres français (donnée probablement sous-estimée, partagée lors de la conférence 2023 de la Société Française d'Hématologie).

2. Prise en charge du patient « unfit »

2.1. Historique de la prise en charge

Avant 2009, entre 85 et 95 % des patients « unfit » atteints de LAM bénéficiaient d'une thérapie uniquement palliative (89). Ce traitement consistait principalement en soins de supports tels que des transfusions sanguines, des antibiotiques, ou encore des facteurs de croissance pour stimuler la production de polynucléaires neutrophiles (ex. : filgrastim) en cas d'infection sévère. L'hydroxyurée (HYDREA®), un cyto-réducteur, était proposé en cas d'hyperleucocytose. Les patients considérés comme trop faibles pour recevoir une thérapie intensive pouvaient cependant se voir proposer une thérapie de faible intensité, la cytarabine à faible dose, ou l'intégration dans un essai clinique.

2.1.1. La cytarabine à faible dose

La cytarabine à faible dose ou LDAC pour low-dose cytarabine (AraC) est relativement bien tolérée et a l'avantage non négligeable d'être administrable à domicile par voie sous-cutanée. « Faible dose » fait référence à la posologie de 20 mg/m² de cytarabine (par opposition aux 100-200 mg/m² mentionnés précédemment), administrée deux fois par jour pendant 10 jours sur un cycle de 28 jours (86). En raison de sa bonne tolérance, de nombreux essais cliniques l'utilisent encore comme point de référence pour évaluer de nouveaux médicaments en bithérapie avec la LDAC.

2.1.2. L'azacitidine en monothérapie

2.1.2.1. Généralités

Les avancées dans le traitement de la LAM chez le patient « unfit » ont débuté avec l'utilisation d'agents hypométhylants (HMA).

Les HMAs ciblent des modifications épigénétiques, plus précisément des méthylations. Ce sont des modifications réversibles apportées aux gènes qui vont moduler leur expression, sans altérer la séquence d'ADN elle-même. Introduit par le biologiste britannique Conrad Waddington dans les années 1940, le terme "épigénétique" est une combinaison des termes « épi- », venant du grec ancien « ἐπί » épi-, qui signifie "sur" ou "en plus de » et de « -génétique », (« γενετικός » -genetikos, « γένεσις » -genesis), qui fait

référence aux gènes. Le terme épigénétique évoque donc littéralement des éléments ajoutés sur les gènes.

Bien que les HMA puissent affecter à la fois les cellules normales et leucémiques, ils ont un effet plus prononcé sur les cellules leucémiques en raison d'une méthylation accrue du promoteur de certains gènes dans ces cellules. Cependant, nous ignorons exactement quels gènes sont déméthylés par les HMA.

L'azacitidine est un analogue de nucléoside pyrimidique (la cytidine, voir Figure 6) qui permet de réduire la méthylation de l'ADN, faisant d'elle un membre de la famille des agents hypométhylants. Nous trouvons aussi dans cette famille la décitabine.

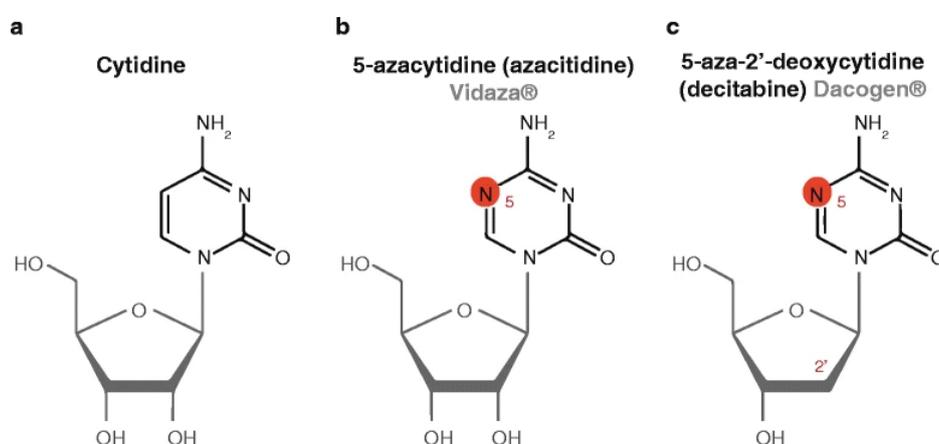


Figure 6 : Structure chimique de la cytidine, l'azacitidine et la décitabine

Structures chimiques de (a) la cytidine, (b) la 5-azacytidine et (c) son dérivé la 5-aza-2'-deoxycytidine. Les motifs glucidiques (pentoses) sont indiqués en gris et les modifications chimiques entre le nucléoside de cytidine et les azanucléosides sont mises en évidence en rouge. Dans l'ARN, le pentose est un ribose, alors que dans l'ADN, le sucre ne possède pas de groupement hydroxyle (OH) sur le carbone 2', d'où son nom de désoxyribose. De par leur structure similaire, la décitabine est préférentiellement incorporée à l'ADN (contrairement à l'azacitidine à l'ARN) (90). Figure de Diesch J, Zwick A, Garz AK, Palau A, Buschbeck M, Götze KS. *Clinical Epigenetics* (2016) (91).

Une étude de phase III randomisée, AZA-001, a comparé l'administration de l'azacitidine aux régimes de soins conventionnels (soins de support, LDAC). Les résultats, représentés en Figure 7, montrent que les patients inéligibles à la chimiothérapie intensive traités par l'azacitidine ont une survie globale significativement prolongée par rapport à ceux recevant le traitement conventionnel (92).

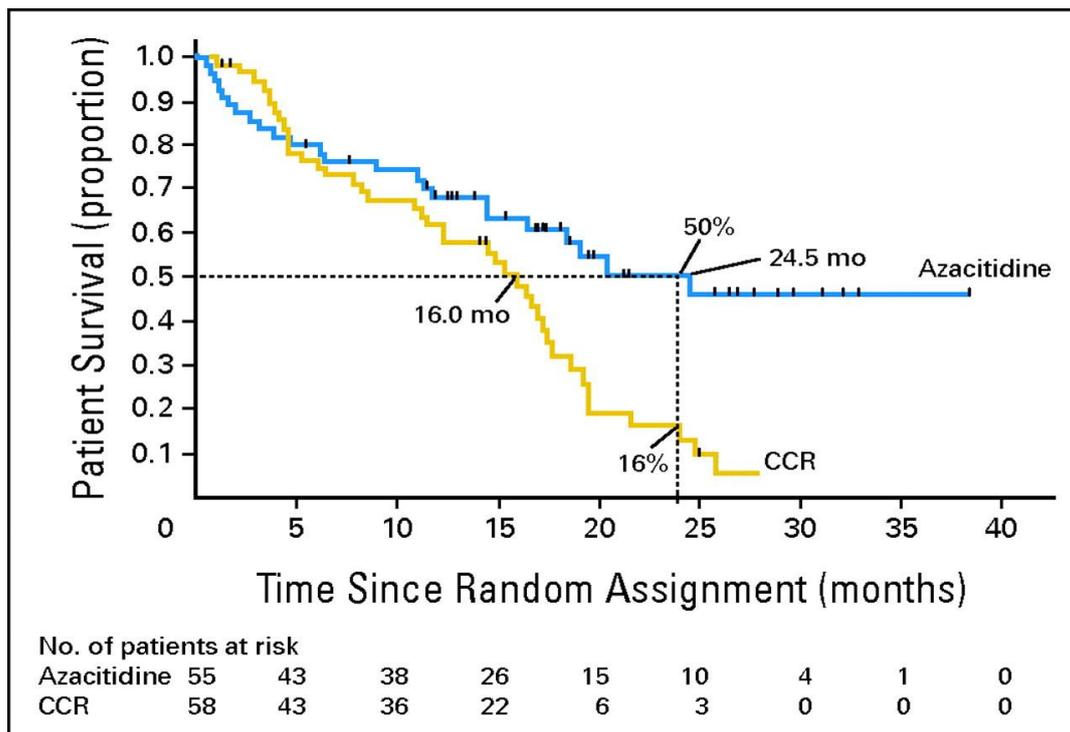


Figure 7 : Survie globale des patients traités par azacitidine comparée à celle des patients traités par LDAC et soins de support (étude AZA-001)

Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients traités par azacitidine (en bleu, $n = 55$) ou par soins conventionnels (Conventional Care Regimens (CCR) ; en jaune, $n = 58$) issus de l'étude AZA-001. Les courbes montrent une survie globale significativement prolongée chez les patients traités azacitidine avec 50 % des patients en vie à 24,5 mois par rapport à 16 mois pour ceux recevant LDAC et soins de support ($p = 0,005$). A 27 mois, 45,6 % des patients étaient en vie contre 4,8% (différence = 40,8 % ; $P < 0,0001$). Mo : Mois. Figure de Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. *J Clin Oncol.* (2010) (92).

Suite aux résultats des études cliniques, le VIDAZA®, princeps de l'azacitidine, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en décembre 2008. En avril 2009, l'avis de la commission de la transparence (CT) lui a attribué un niveau de service médical rendu (SMR) important ainsi qu'une amélioration du service médical rendu (ASMR) important (niveau II), avec pour indication le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant une LAM avec 20-30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS.

La décitabine (DACOGEN®) quant à elle s'est vu attribuer un SMR de grade important et une ASMR mineure (niveau IV) après obtention d'une AMM auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en 2012. Réévalué en 2018, elle est cependant jugée d'un intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement. Sa commercialisation en France a été arrêtée en décembre 2019.

2.1.2.2. Mécanisme d'action

La méthylation de l'ADN, c'est-à-dire l'ajout de groupes méthyles $-CH_3$ sur des bases nucléiques, s'avère être un mécanisme épigénétique clé impliqué dans de nombreux processus cellulaires, dont la régulation transcriptionnelle. L'ajout de groupes méthyles est catalysé par des ADN méthyltransférases (DNMT) (spécifiquement DNMT1, DNMT3a et DNMT3b). La DNMT transfère ce groupement CH_3 précisément sur des bases cytosines en position 5, donnant du 5-méthylcytosine (m5C) et ceci principalement au niveau d'îlots CpG, processus illustré dans la **Figure 8**. Le terme « îlots CpG » est utilisé pour désigner un segment d'ADN avec une concentration de dinucléotides C et G importante. Les îlots CpG jouent un rôle important dans la régulation de l'expression génique, et sont une abréviation pour Cytosine-phosphate-Guanine, désigné ainsi pour être clairement distingué de la notation « CG », qui peut également désigner une paire de bases sur deux brins d'ADN distincts, et non la séquence d'un brin d'ADN donné.

Ces îlots correspondent aux régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeurs (93). L'hyperméthylation de ces sites a pour conséquence l'inhibition de leur transcription et donc la répression de leur expression génique, participant ainsi de façon clé au développement et à la progression de la leucémie.

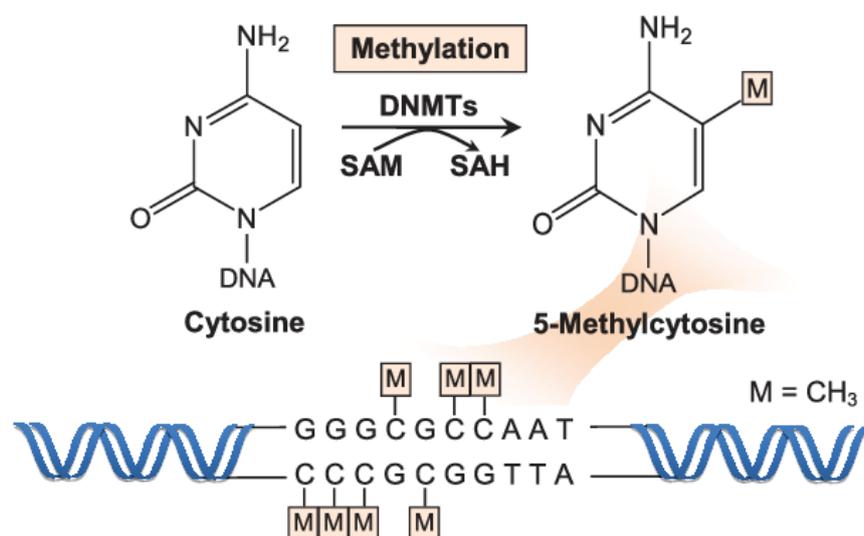


Figure 8 : La méthylation de l'ADN par les DNMT

Les DNMT catalysent le transfert d'un groupe méthyle du S-adenosylméthionine (SAM) à la position 5 d'une base cytosine, au niveau d'îlots CpG. Une fois son groupe méthyle cédé, la SAM, devient alors une SAH, S-adenosylhomocystéine. Figure de Wong KK, Lawrie CH, Green TM. *Biomark Insights*. janv 2019 (94).



2.1.2.3. Pharmacologie

Les HMA sont bien tolérés sur de longues périodes de temps chez les personnes « unfit », avec moins de jours d'hospitalisation nécessaires et de transfusions sanguines que lors d'un traitement par cytarabine (95).

Le VIDAZA® se présente sous forme de poudre pour suspension injectable (25 mg/mL). Une fois reconstitué, il doit être injecté par voie sous-cutanée au niveau de la région deltoïdienne, sous ombilicale ou parties antérieures et postérieures des cuisses. Les sites d'injection doivent être alternés et espacés d'au moins 2,5 cm de distance du site précédent et en aucun cas sur une zone sensible, présentant une ecchymose, une rougeur ou une induration. Dans de nombreux pays, la voie IV est tout de même privilégiée car moins douloureuse. La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de 75 mg/m² de surface corporelle, quotidiennement pendant 7 jours, suivie d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours). Il est recommandé d'administrer au patient un minimum de 6 cycles de traitement.

Le rapport réponse/toxicité hématologique et la toxicité rénale sont à surveiller et une prémédication avec des antiémétiques doit être systématiquement proposée (96).

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment sont les réactions hématologiques (71,4 %), notamment la thrombocytopenie, la neutropénie et la leucopénie, les événements gastro-intestinaux (60,6 %), notamment les nausées et les vomissements, et les réactions au site d'injection (77,1 %). Le dosage peut être diminué en cas de toxicité importante (97).

Environ dix ans après sa mise sur le marché, le brevet de l'azacitidine est tombé dans le domaine public et depuis 2020 des génériques du VIDAZA® sont disponibles.

2.2. AMM et recommandations actuelles

2.2.1. Association azacitidine-vénétoclax

La recherche de meilleures options thérapeutiques pour les patients « unfit » atteints de LAM, a montré, grâce à des modèles précliniques, que les inhibiteurs de BCL-2 avaient une activité synergique avec les agents hypométhylants dans les cellules leucémiques (98,99).

Aujourd'hui, la combinaison de vénétoclax (VEN), un inhibiteur spécifique de BCL-2, et d'azacitidine (AZA), combinaison souvent dénommée AZA-VEN, a changé le paradigme du traitement des patients nouvellement diagnostiqués LAM et inéligibles à une chimiothérapie intensive.



2.2.1.1. Généralités

Le vénétoclax est un BH3 mimétique, une petite molécule qui inhibe spécifiquement la protéine anti-apoptotique BCL-2, facilitant la libération du cytochrome c des mitochondries, et par conséquent l'activation des caspases, entraînant ainsi la mort cellulaire (100).

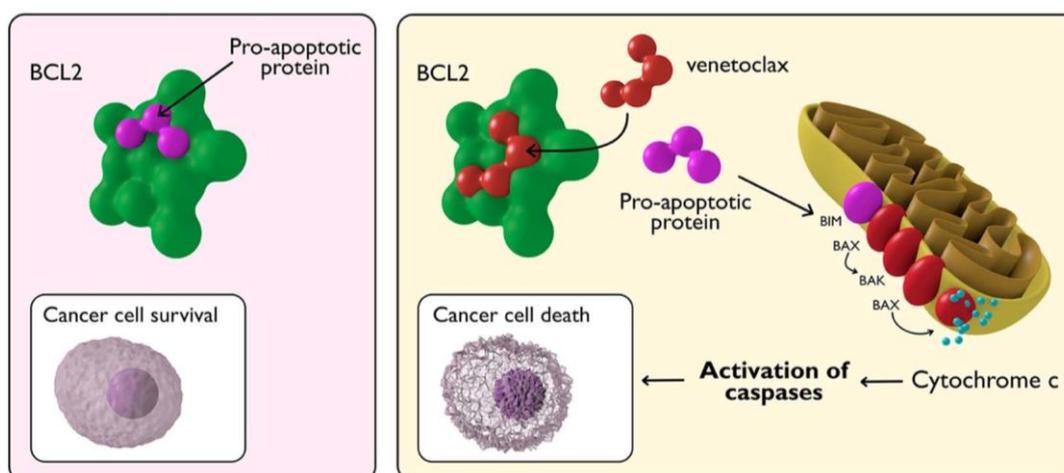


Figure 9 : Activation de l'apoptose par l'inhibition de BCL-2 par le vénétoclax

Dans les cellules cancéreuses, la protéine anti-apoptotique BCL-2 séquestre et bloque la fonction des protéines pro-apoptotiques (ex. BIM) et empêche l'apoptose favorisant ainsi la survie des cellules (encadré rose). Le vénétoclax, BH3 mimétique, déloge les protéines pro-apoptotiques liées à l'espace de liaison BH3 de BCL-2. Les protéines pro-apoptotiques libérées s'associent aux effecteurs apoptotiques BAX et BAK et induisent la perméabilisation de la membrane externe des mitochondries. Le cytochrome c libéré des mitochondries active ensuite les caspases et déclenche la mort cellulaire (encadré jaune).

BAK : BCL-2 homologous Antagonist/Killer; BAX : BCL-2 Associated X-protein;

BCL-2 : B-Cell Lymphoma 2; BIM : BCL-2 Interacting Mediator of cell death. Figure de Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. *Experimental Hematology* (2018) (101).

Bien que prometteur, le vénétoclax a démontré une activité modérée en monothérapie chez les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire (R/R), permettant un taux de réponse de 19 % (6 % ont obtenu une rémission complète (RC) et 13 % ont obtenu une RC avec récupération incomplète de la numération sanguine (RCi)) dans une étude de phase II. Il a alors été proposé de l'utiliser en combinaison avec d'autres molécules (102). L'ajout de VEN au protocole AZA a fait ses preuves dans une étude randomisée de phase III, VIALE-A, où la prise en charge par la combinaison AZA+VEN a été comparée à celle de AZA en monothérapie chez des patients atteints de LAM jugés inéligibles pour une thérapie d'induction intensive.

Dans un des groupes de patients, 75 mg/m² d'AZA étaient administrés les jours 1 à 7 avec 400 mg de VEN donnés sur chacun des 28 jours du cycle. Le bras contrôle consistait en un même schéma d'administration de l'AZA avec un placebo pendant les 28 jours à la



place du VEN. 431 patients, avec un âge médian de 76 ans, ont été inclus dans cette étude et ont atteint un suivi médian de 20,5 mois. Les résultats de cette étude montrent des taux de RC de 36,7 % contre 17,9 %, ou encore des taux de rémission complète composite (RCc) (RC+ RCi) de 66,4 % contre 28,3 % en faveur de l'AZA-VEN. Le doublement de l'augmentation des taux de rémission, l'allongement de la survie sans événement (9,8 contre 7,0 mois) et l'augmentation de la survie globale (14,7 contre 9,6 mois) démontrent un bénéfice substantiel pour le patient de l'ajout de VEN (103).

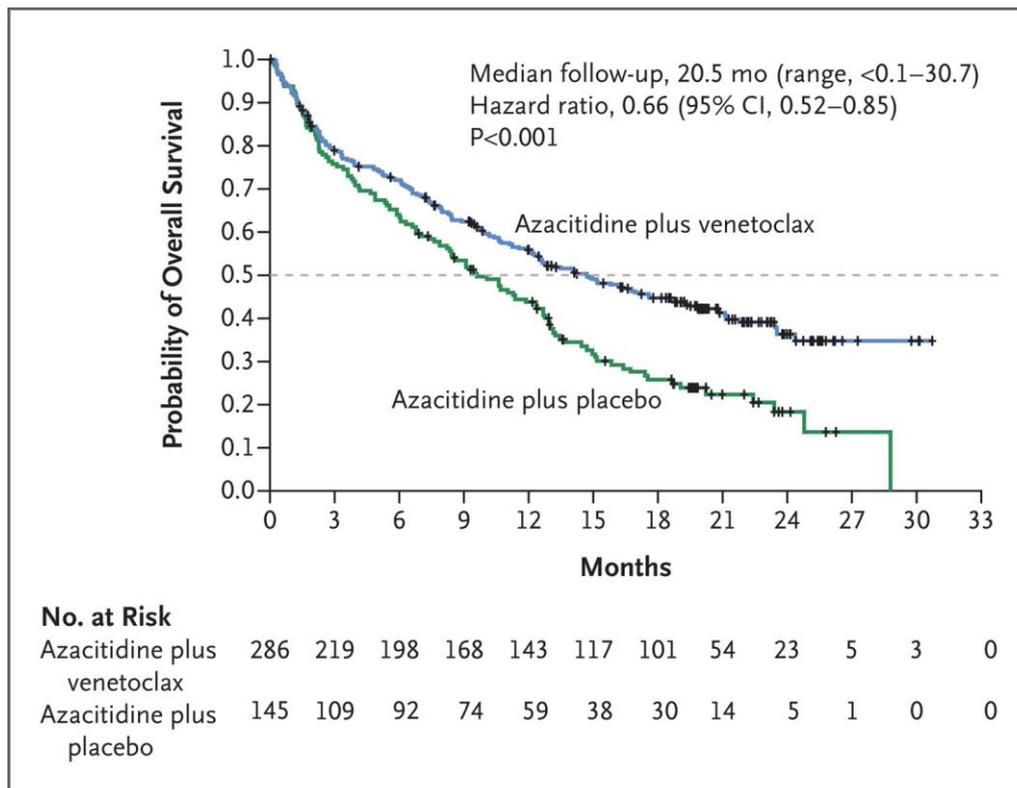


Figure 10 : Survie globale des patients traités par azacitidine + vénétoclax comparée à celle des patients traités par l'azacitidine en monothérapie (étude VIALE-A)

Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients traités par azacitidine + vénétoclax (AZA+VEN) (en bleu, $n = 286$) ou azacitidine + placebo (en vert, $n = 145$) issus de l'étude VIALE-A. Les courbes montrent une survie globale significativement prolongée chez les patients traités AZA+VEN avec 50 % des patients en vie à 14,7 mois par rapport à 9,6 mois pour ceux recevant de l'AZA+ placebo ($p < 0,001$). Mo : Mois ; CI : Intervalle de Confiance. Figure de DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. *New England Journal of Medicine* (2020) (103).

Basée sur cette étude, en juin 2021 la CT estime que le SMR rendu par VENCLYXTO® (princeps du vénétoclax) est important en association à l'azacitidine pour le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard et lui attribue pour la même indication un ASMR de niveau III (modéré).



2.2.1.2. Pharmacologie

Biodisponible par voie orale, le VENCLYXTO® se prend 1 fois par jour à la même heure au cours d'un repas. Pour atténuer le risque de syndrome de lyse tumoral, son administration doit être initiée selon un schéma de titration de dose au premier cycle (voir Figure 11) pour atteindre la dose cible de 400 mg/jour du cycle.

Le VENCLYXTO® se présente sous forme de comprimé pelliculé de 100 mg, nécessitant la prise de 4 comprimés à la fois pour atteindre la dose cible. L'azacitidine est administré les 7 premiers jours de chaque cycle à 75 mg/m². Le volume d'injection correspondant à cette dose nécessite pour la plupart des patients 2 injections en même temps. Ce traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

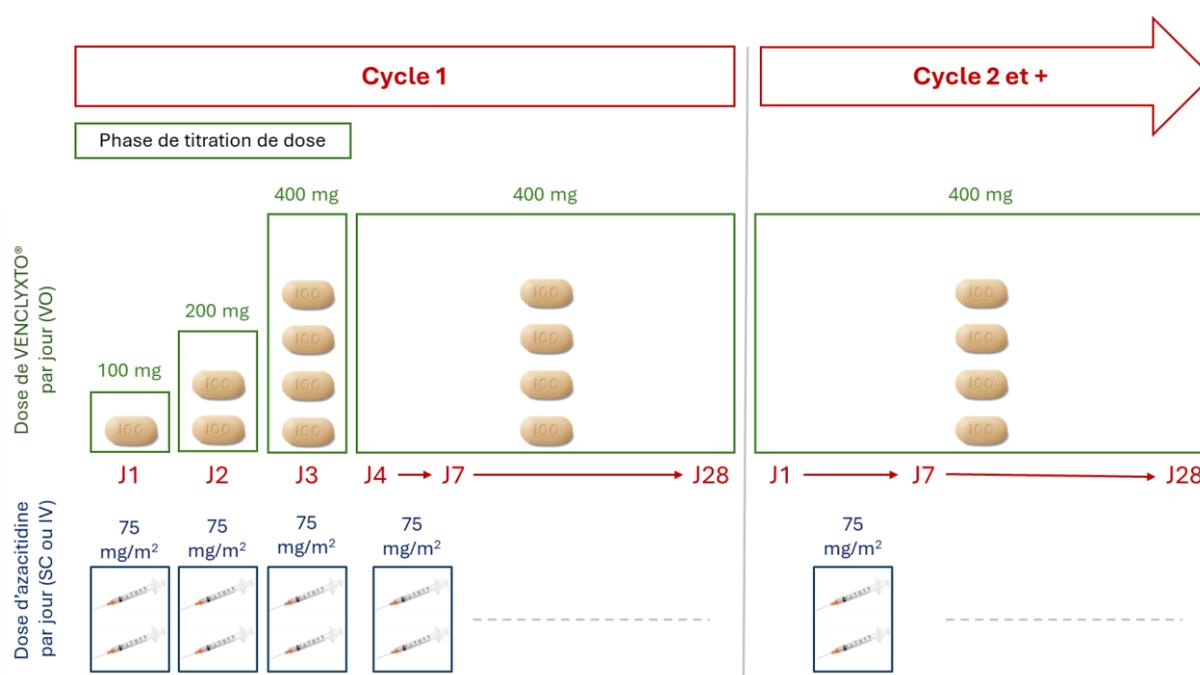


Figure 11 : Schéma d'administration de VENCLYXTO® + azacitidine

La dose débute à 100 mg le premier jour puis augmente à 200 mg le deuxième jour, pour atteindre la dose cible de 400 mg le troisième jour. Cette dose est par la suite maintenue les jours qui suivent, jusqu'à la fin du cycle de 28 jours. Le deuxième cycle débute à 400 mg/jour. L'administration d'azacitidine (75 mg/m²) se fait en parallèle du VENCLYXTO® les jours 1 à 7 du cycle de 28 jours (104).

Une adaptation posologique du VEN est fréquemment nécessaire en raison de la prévention d'infections antifongiques par le posaconazole. Les azolés, sont couramment utilisés comme prophylaxie antifongique, en particulier dans la phase initiale du traitement, lorsqu'une neutropénie profonde est présente et que le risque d'infection est élevé. Cependant, le posaconazole est responsable d'une interaction médicamenteuse bien connue. Etant un puissant inhibiteur du CYP3A4, il perturbe la pharmacocinétique du VEN. Cette interaction modifie la biodisponibilité et la clairance de ce médicament, augmentant ainsi son exposition par une concentration plasmatique accrue. La co-



administration avec le posaconazole nécessite une réduction de dose du VEN d'au moins 75 % pour éviter un surdosage (105,106).

La biodisponibilité et la clairance sont également largement influencées par l'alimentation. L'exposition au VEN est augmentée d'environ 3.4 fois après administration avec un repas hypolipidique, et de 5.1 à 5.3 fois après administration avec un repas hyperlipidique par rapport à l'administration à jeun, d'où la recommandation de prendre ce traitement au cours d'un repas (104,107).

La combinaison AZA-VEN est aujourd'hui considérée comme traitement de première ligne pour les patients atteints de LAM inéligibles à une chimiothérapie intensive. Elle est devenue la référence à laquelle les chercheurs et oncohématologues comparent les nouvelles propositions de stratégies thérapeutiques.

Cependant, malgré l'amélioration nette des réponses cliniques et de la survie globale médiane avec cette nouvelle combinaison, et bien que certains patients puissent connaître des rémissions durables, les rechutes et la résistance au vénétoclax sont fréquentes, justifiant la recherche d'autres protocoles thérapeutiques(108).

2.2.2. Association azacitidine-ivosidénib

La généralisation du séquençage a conduit à l'émergence de nombreuses thérapies ciblées. A travers la mise en lumière de mutations spécifiques contribuant à la leucémogénèse, et au maintien de la maladie, des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques ont pu être développés. La validation de leur efficacité et profil de tolérance dans des études cliniques a permis de proposer aux patients concernés une prise en charge plus personnalisée. Il s'agit par exemple des patients portant des mutations dans le gène *IDH1*, qui code pour l'isocitrate déshydrogénase 1, puisqu'un inhibiteur de cette enzyme a reçu une AMM en 2023 (109,110). Cette anomalie génétique est décrite chez 6 à 10 % des patients atteints de LAM.

2.2.2.1. Généralités

L'enzyme IDH1 convertit l'isocitrate en α -cétoglutarate (α KG). L' α KG est un substrat essentiel pour le fonctionnement de nombreuses enzymes dans la cellule, notamment les déméthylases chargées de retirer les marques de méthylation de l'ADN et des histones. Comme mentionné précédemment, en parlant du mécanisme d'action de l'azacitidine en tant qu'agent hypométhylant, il a été démontré que la méthylation est une marque épigénétique clé pour l'expression génique. Lorsque *IDH1* est muté au niveau du codon 132, avec une substitution d'un résidu arginine (R), le plus souvent par une histidine (H) ou cystéine (C) (*IDH^{R132}*) (111), cela entraîne la production d'enzymes néomorphes capables de convertir l' α KG en un oncométabolite, le D-2-hydroxyglutarate (D-2HG). En raison de sa structure similaire, le D-2HG inhibe de manière compétitive les déméthylases dépendantes de l' α KG. L'hyperméthylation par inhibition des

déméthylases par le D-2HG contribue à l'arrêt de la différenciation cellulaire des cellules souches hématopoïétiques (Figure 12).

En 2018, Popovici-Muller *et al.* ont développé l'ivosidénib (IVO), un inhibiteur de l'IDH1 muté (IDH1m) (112). En inhibant l'enzyme IDH1m et donc la production de D-2HG, les déméthylases peuvent exercer leur activité en retirant les marques de méthylation. Grâce à ce mécanisme, l'ivosidénib favorise la différenciation des cellules malignes en cellules plus matures qui sont moins prolifératives et fonctionnellement plus physiologiques. L'effet sur la différenciation aide à contrôler la croissance et la propagation des cellules souches leucémiques.

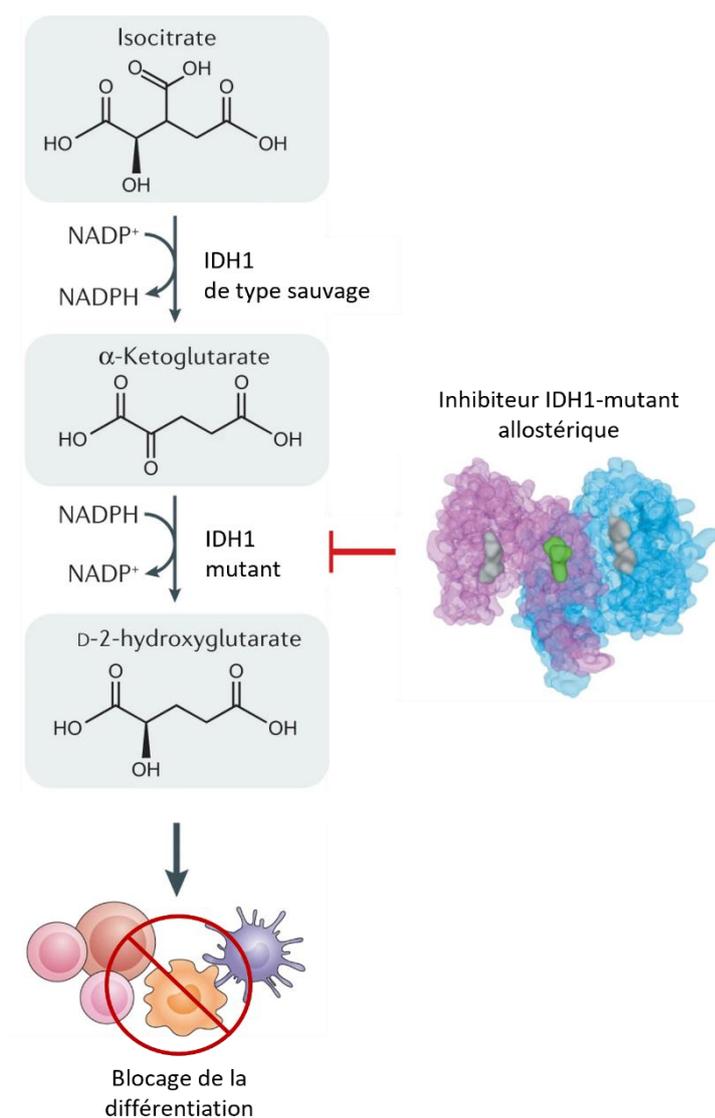


Figure 12 : Mécanisme d'action de l'IDH1m et son inhibition

Les gènes *IDH1* de type sauvage codent pour l'enzyme métabolique IDH1, localisée dans le cytosol. IDH1 catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate. Cependant, les mutations au codon R132 dans IDH1 entraînent une activité enzymatique néomorphe qui conduit à une surproduction de D-2-hydroxyglutarate. Cela bloque à son tour la déméthylation, ce qui entraîne un arrêt de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Les inhibiteurs d'IDHm sont spécifiques de la forme mutante d'IDH, bloquant la production de D-2HG tout en permettant à l'IDH1 de type sauvage physiologique de fonctionner et de produire l' α KG crucial pour de nombreux mécanismes cellulaires.

Figure adaptée de Pirozzi CJ et Yan H. *Nat Rev Clin Oncol.*(2021) (111)

Cependant, les études ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs d'IDHm en monothérapie conduit généralement au développement d'une résistance et à la récurrence subséquente du cancer, malgré l'efficacité initiale de la thérapie. Une thérapie combinée a donc été proposée.



Dans l'essai AGILE, une étude de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisée (1:1), des adultes non traités atteints de LAM présentant une mutation *IDH1* considérés comme inéligibles à une thérapie d'induction intensive ont reçu de l'ivosidénib, ou un placebo, en combinaison avec de l'azacitidine. Le traitement AZA + IVO (AZA 75 mg/m² les jours 1 à 7 avec IVO 500 mg tous les 28 jours) a été comparé à l'AZA (75 mg/m² les jours 1 à 7 avec 28 jours de placebo). Les résultats sont très prometteurs, avec une survie globale médiane de 24,0 mois avec IVO, contre 7,9 mois sans (Figure 13).

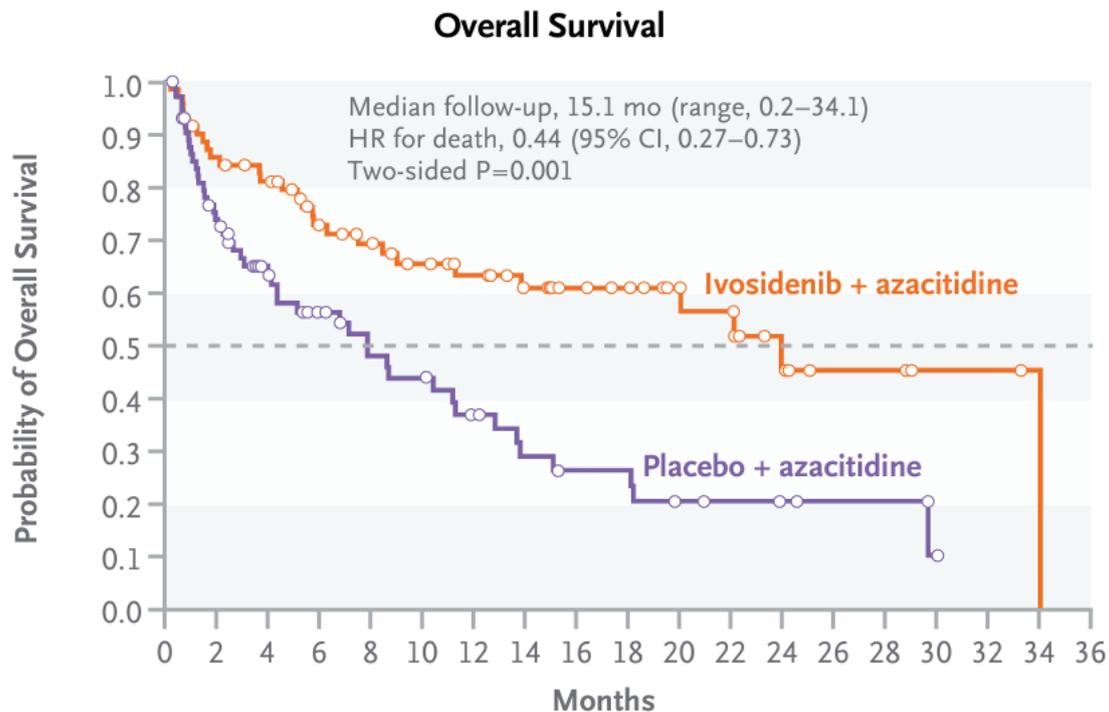


Figure 13 : Survie globale des patients traités par azacitidine + ivosidénib ou traités par azacitidine en monothérapie (étude AGILE)

Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale médiane des patients traités par azacitidine + ivosidenib (AZA+IVO) (en orange, n = 72) ou azacitidine + placebo (en violet, n = 74) issues de l'étude AGILE. Les courbes montrent une survie globale significativement prolongée chez les patients traités par AZA+IVO avec 50 % des patients en vie à 24,0 mois (IC à 95 % : [11,3-34,1]) par rapport à 7,9 mois (IC à 95 % : [4,1-11,3]) pour ceux recevant de l'AZA+placebo (p = 0,001), avec un rapport de risque de mortalité (HR : Hazard Ratio) de 0,44 (IC à 95 % : [0,27-0,73]). Mo : Mois ; IC : Intervalle de Confiance. Figure de Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. *N Engl J Med.* (2022) (109).

Une analyse actualisée des données de suivi à long terme montre une survie globale médiane de 29,3 mois vs 7,9 mois respectivement (HR = 0,42 ; IC à 95 % : [0,27-0,65] p<0,0001). Avec une augmentation de plus de 5 mois de la survie globale et une réduction du rapport de risque de mortalité (hazard ratio) par rapport aux données initiales, cette nouvelle analyse confirme les bénéfices en termes de survie globale de TIBSOVO® en association avec l'AZA en comparaison au placebo en association avec l'azacitidine (113).



Approuvé par l'EMA avec une désignation orpheline en mai 2023, TIBSOVO® (princeps de l'ivosidénib) en association avec l'azacitidine, a reçu une AMM pour l'indication du traitement des patients adultes ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec une mutation *IDH1*^{R132}, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard. La CT lui a accordé par la suite en septembre 2023 un avis économique de SMR important et ASMR modéré (III) (114).

Des études rétrospectives montrent que lorsqu'un patient présentant une mutation *IDH1* avec une LAM nouvellement diagnostiquée se voit proposer le choix entre AZA-VEN ou AZA-IVO, il semblerait qu'il bénéficiera davantage d'un traitement AZA-IVO, bien qu'aucun essai clinique n'ait opposé ces deux schémas thérapeutiques (115).

2.2.2.2. Pharmacologie

Pour ce schéma thérapeutique, la dose recommandée est de 500 mg d'IVO (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour en association avec l'AZA à 75 mg/m² de surface corporelle, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, une fois par jour aux jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours, avec un minimum de 6 cycles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée...) et hématologiques (thrombocytopénie, leucocytose, neutropénie...). Cependant les effets indésirables caractéristiques et graves de l'IVO sont le syndrome de différenciation et la prolongation de l'intervalle QT (111). Un syndrome de différenciation survient lorsque le blocage de la différenciation des cellules leucémiques est levé, entraînant une production déséquilibrée de cytokines, une inflammation et potentiellement des lésions tissulaires. Il se manifeste par des symptômes tels que la dyspnée, une fièvre inexplicée, des infiltrats pulmonaires, une prise de poids rapide et une hypotension. Potentiellement fatal, la détection précoce de ce syndrome permet sa prise en charge efficace par des corticostéroïdes.

L'IVO est également confronté à des défis en ce qui concerne la prophylaxie antifongique. L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 augmente la concentration plasmatique d'IVO. Il est alors recommandé de diminuer la dose à 250 mg par jour (1 comprimé) si la prise d'inhibiteurs CYP3A4, tel que le voriconazole ou posaconazole, ne peut être évitée.

Contrairement au VEN, l'IVO est un inducteur du CYP3A4. Il peut donc diminuer l'exposition systémique aux substrats du CYP3A4. Dinh *et al.* ont démontré que la prise concomitante d'IVO réduit de manière significative les concentrations de posaconazole et de voriconazole. Selon l'étude, le voriconazole doit être évité mais une dose élevée de posaconazole (>300 mg/jour) peut être envisagée. Ces patients doivent être surveillés pour détecter une perte d'efficacité de l'antifongique mais aussi pour prendre garde à une majoration du risque de l'allongement du QT (116).



2.2.3. Giltéritinib

Les patients atteints d'une LAM avec mutation du gène *FLT3* (Fms-like tyrosine kinase 3) peuvent bénéficier d'un nouvel inhibiteur spécifique, le giltéritinib (GILT) en cas de rechute ou de LAM réfractaire (R/R).

2.2.3.1. Généralités

Le gène *FLT3* code pour une tyrosine kinase de type III, essentielle à la régulation de l'hématopoïèse normale. Dans son contexte physiologique, FLT3 joue un rôle central dans le développement et le maintien des CSH. L'activation de FLT3 favorise la survie, la prolifération et la différenciation des CSH, régulant ainsi la production de cellules hématopoïétiques matures.

Environ un tiers des patients sont atteints de LAM avec une mutation du gène *FLT3*, faisant de lui un des gènes les plus fréquemment mutés dans cette maladie. Les mutations *FLT3-ITD* (Duplication Interne en Tandem) sont les plus courantes, suivi des mutations *FLT3-TKD* (Domaine Tyrosine Kinase), avec une incidence d'environ 25 % et entre 7-10 % respectivement dans les LAM (117). Ces mutations entraînent une activation constitutive de la signalisation FLT3, conduisant à une prolifération aberrante, une différenciation altérée et une survie accrue des cellules leucémiques. Par ailleurs, les mutations de FLT3 sont associées à des caractéristiques cliniques défavorables, y compris un nombre de leucocytes plus élevé, un pourcentage accru de blastes et une probabilité plus élevée de rechute (118).

Le giltéritinib est un inhibiteur de FLT3-ITD/TKD et d'AXL (gène associé à la résistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse et qui code pour un récepteur tyrosine kinase). Inhibiteur FLT3 de deuxième génération, il bloque la signalisation de FLT3 et la croissance de ces cellules mutées. Comparé aux inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles de première génération comme la midostaurine, il est plus sélectif et plus puissant.

XOSPATA®, le princeps de giltéritinib, est indiqué en monothérapie chez les adultes présentant une LAM en R/R porteurs d'une mutation du gène *FLT3* (à partir de la 2ème ligne de traitement). Il a obtenu le statut de médicament orphelin en janvier 2018 et a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA en octobre 2019. La CT lui a octroyé l'avis de SMR important, et de ASMR mineur (IV), en juin 2020 (119).

2.2.3.2. Pharmacologie

XOSPATA® est administré par voie orale à la dose de 120 mg (trois comprimés de 40 mg), une fois par jour. Il est relativement bien toléré, hormis des toxicités hématologiques (anémie, neutropénie fébrile, thrombocytopenie...). Les principaux effets secondaires observés avec ce traitement sont gastro-intestinaux (diarrhée, constipation...) et une élévation des tests de fonction hépatique (ASAT/ALAT) (120).



Des effets indésirables rares, mais nécessitant une attention particulière lors de la prise de ce médicament, sont le syndrome de différenciation, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et l'allongement de l'intervalle QT.

2.3. Enjeux et avenir

L'ajout du vénétoclax ou de l'ivosidénib à l'azacitidine a significativement amélioré la survie globale chez les patients atteints de LAM inéligibles à la chimiothérapie intensive par rapport à l'azacitidine en monothérapie. Désormais, une rémission durable peut être un objectif réaliste pour ces patients.

Devant l'efficacité de ces nouvelles combinaisons, l'enjeu aujourd'hui est d'améliorer encore l'offre thérapeutique actuelle. La diminution des résistances au traitement et de la fréquence des rechutes est une priorité mais également l'amélioration de la qualité de vie des patients grâce à une meilleure tolérance avec une réduction des effets indésirables et au développement de médicaments dont l'administration est moins contraignante.

2.3.1. Les promesses de l'administration orale

2.3.1.1 Faciliter la prise du VENCLYXTO®

Le VENCLYXTO® 100 mg est un comprimé pelliculé relativement grand. Prendre quatre comprimés en une fois chaque jour du cycle de 28 jours peut s'avérer difficile pour certains patients « unfit ». Alaei *et al.*, ont récemment confirmé que la biodisponibilité des comprimés écrasés et des comprimés entiers était équivalente, assurant ainsi la même efficacité clinique. Écraser ou broyer les comprimés de VEN avant administration pourrait donc être envisagé comme option alternative à la prise de comprimés entiers pour les patients présentant une dysphagie ou nécessitant une alimentation par sonde nasogastrique (121).

VENCLYXTO® est également disponible sous forme de comprimés de 10 ou 50 mg. L'interchangeabilité des comprimés de plus faible dosage avec les comprimés de 100 mg a été étudiée par Badawi *et al.* qui ont montré que les comprimés de plus petite taille peuvent être utilisés de manière interchangeable avec les comprimés de 100 mg pour faciliter la prise, tout en maintenant une exposition adéquate (122).

2.3.1.2. Les agents hypométhylants oraux

L'injection de l'azacitidine se fait le plus souvent par voie sous-cutanée. La plupart du temps, le volume correspondant au dosage nécessaire requiert 2 injections. Les sites d'injections devant être alternés, ceci correspond à 2 injections par jour pendant 7 jours, soit à 14 sites d'injections par cycle. Très contraignantes, ces injections ont un impact



négatif sur la qualité de vie des patients et peuvent motiver l'arrêt précoce du traitement. Une prise en charge médicamenteuse équivalente par voie orale pourrait améliorer la qualité de vie des patients, réduire le nombre de visites médicales et améliorer l'observance. Une thérapie entièrement orale de la combinaison agent hypométhylant + vénétoclax est ainsi actuellement étudié dans plusieurs essais cliniques.

2.3.1.2.1 L'azacitidine orale

Une formulation orale de l'AZA existe, le CC-486 (ONUREG®). Cependant il n'est pas bioéquivalent à l'AZA injectable et n'est qu'indiqué actuellement que dans le traitement de maintenance chez les patients atteints de LAM ayant obtenu une RC ou RCi après une thérapie d'induction (avec ou sans traitement de consolidation) et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de CSH (123).

Une étude de phase 1 (OMNIVERSE) a évalué la toxicité de l'association du CC-486 et du VEN chez des patients atteints de LAM R/R. L'étude en escalade de dose a jusqu'à présent démontré un profil de sécurité favorable pour cette combinaison (124). Un autre essai clinique de phase 1 similaire est actuellement en phase de recrutement (NCT05287568).

2.3.1.2.2 La décitabine orale

Un autre agent hypométhylant oral a été développé sous le nom d'ASTX727. Il s'agit d'une combinaison à dose fixe de l'HMA décitabine (100 mg) et d'un nouvel inhibiteur de la cytidine désaminase, la cédazuridine (35 mg). En inhibant la cytidine désaminase, la cédazuridine bloque le principal mécanisme par lequel la décitabine est dégradée dans l'intestin et le foie, ralentissant ainsi sa dégradation et permettant une administration orale efficace de la décitabine. L'exposition équivalente à la décitabine intraveineuse en termes de surface sous la courbe a été confirmée par Garcia-Manera *et al.* (125).

Une étude de phase 2 monocentrique a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association ASTX727 et vénétoclax chez des patients « unfit » atteints de LAM nouvellement diagnostiquée (n = 49). Le traitement consistait en l'administration orale d'ASTX727 (100 mg/35 mg) pendant 5 jours et de VEN 400 mg par voie orale pendant 21 à 28 jours par cycle de 28 jours (VEN était arrêté au 21ème jour si le taux de blastes était inférieur à 5 % à la biopsie de moelle osseuse intermédiaire). L'association ASTX727 et vénétoclax a été relativement bien tolérée et jugée efficace dans cette population. Une cohorte plus importante multicentrique serait nécessaire pour confirmer les résultats (126).

2.3.2. Réduire l'exposition au vénétoclax

Les complications liées à la toxicité hématologique conduisant à un risque accru d'infections motivent souvent une diminution de la dose du VEN, voire son arrêt. La réduction de l'exposition au VEN dans le schéma AZA-VEN, sans compromettre sur son efficacité en termes de taux de RC et de survie globale est ainsi une problématique actuelle d'intérêt.

Une étude rétrospective de patients recevant un HMA (azacitidine ou décitabine) + VEN a permis de comparer la prise de VEN sur 14 ou 21 jours aux 28 jours du cycle standard. Les taux de RC et de survie globale médiane se sont avérés similaires entre les trois périodes d'exposition (127).

Un schéma thérapeutique de 7 jours d'AZA plus 7 jours concomitants de VEN a été comparé aux résultats de l'étude VIALE-A dans une autre étude rétrospective (n = 82). Il est important de noter qu'un tiers des patients analysés présentaient au moins un critère d'exclusion par rapport au protocole de l'étude VIALE-A, ce qui rend cette cohorte quelque peu enrichie en patients « frails » par rapport à l'étude VIALE-A originale.

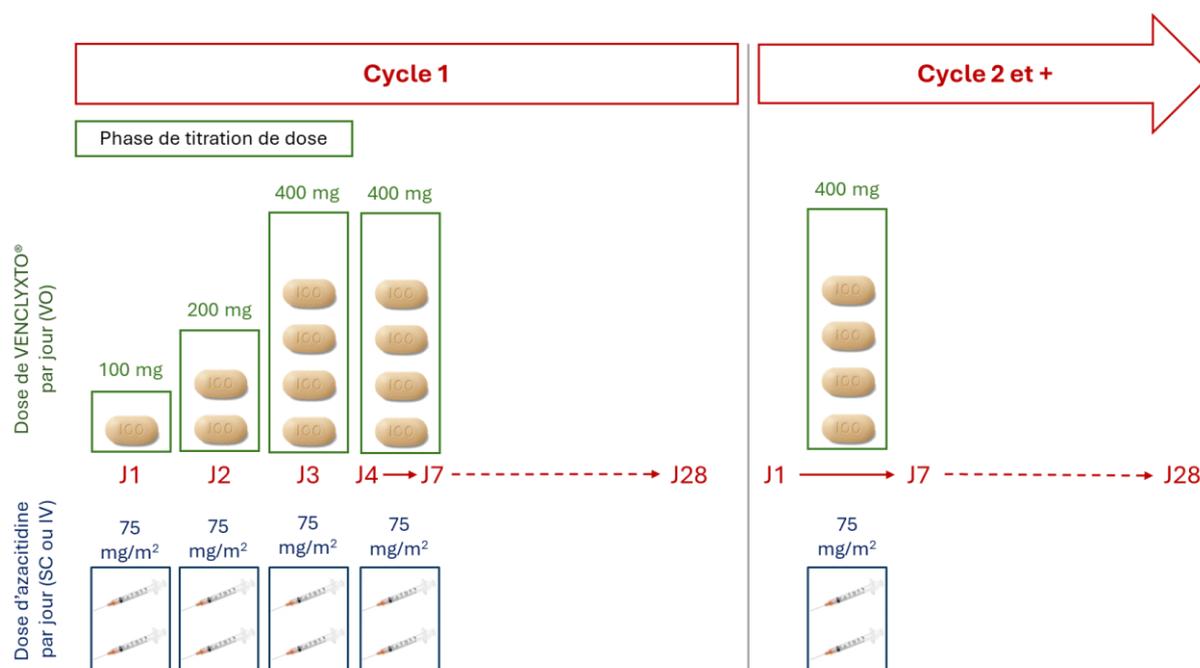


Figure 14 : Schéma « 7+7 » de l'administration de VENCLYXTO® + azacitidine

Proposition d'un schéma d'administration « 7+7 » avec l'administration de l'azacitidine (75 mg/m²) les jours 1 à 7 du cycle de 28 jours, et de façon concomitante le VENCLYXTO® (400 mg après la phase de titration du premier cycle), interrompue après le jour 7 par rapport au schéma classique.



Les résultats de l'étude ont montré que le schéma « 7+7 » induisait des taux de réponse similaires à ceux du schéma « 7+28 » (128).

Ce traitement écourté permet de réduire le nombre de visites médicales améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Le schéma « 7+7 » a également montré des avantages en termes de besoins réduits en transfusions plaquettaires et une mortalité plus faible à 8 semaines (129). Malgré des toxicités persistantes, ce schéma thérapeutique semble être une option intéressante pour les patients considérés comme « frails » ou autrement inéligibles au schéma classique « 7+28 ».

Limités par la nature rétrospective des études, ces résultats justifient la réalisation d'essais cliniques futurs permettant un suivi plus long et une comparaison adéquate avec la combinaison standard AZA+VEN. Les essais cliniques utilisant des triplets pourraient également tirer bénéfice de ce schéma « 7+7 » dans la conception des études futures.

2.3.3. La course aux triplets

2.3.3.1. Généralités

Malgré les résultats encourageants des thérapies combinées actuelles, les nombreuses rechutes et résistances primaires demeurent une problématique à résoudre. Des études ont déterminé que les principales altérations génétiques associées à la sensibilité au VEN sont les mutations *IDH1/2*, tandis que les mutations *TP53*, les mutations des voies de signalisation, et les mutations *BAX* sont associées à la résistance au VEN. Il a ainsi été suggéré que la combinaison synergique d'un inhibiteur ciblé avec le protocole HMA+VEN pourrait surmonter la résistance et augmenter l'efficacité du schéma thérapeutique (130).

Plusieurs essais cliniques avec l'association de 3 médicaments, souvent dits « triplets » sont en cours de recrutement et montrent des résultats préliminaires prometteurs, avec des rémissions plus profondes permettant ainsi une amélioration du taux de survie globale et permet à certains patients, considérés auparavant inéligibles d'accéder à une greffe de CSH.

Le principal défi lié à l'ajout d'une nouvelle molécule aux schémas thérapeutiques existants est le risque d'ajouter ou d'aggraver certains effets indésirables, tels que la myélosuppression. Une solution pour gérer la tolérance des thérapies triplées est d'ajuster les doses, d'où l'importance des études visant à limiter l'exposition au VEN. Outre le risque d'augmenter les profils de toxicité, un autre point à prendre en



considération est la limitation des options de rattrapage si l'utilisation des trois molécules ne fonctionne pas dès la première ligne de traitement.

De plus, il faut garder en tête que l'ajout d'une autre thérapie ciblée au schéma augmentera également le coût d'un traitement déjà onéreux. A titre indicatif, une boîte de VENCLYXTO® 100 mg (112 comprimés), suffisante pour un cycle, est vendue à 4893,64€ en France. Un flacon de VIDAZA® coûte 73,004 €, avec plus ou moins 10 flacons nécessaires par cycle selon la surface corporelle, soit environ 730 euros. Une boîte de XOSPATA® 40 mg coûte 15 958,38 € (84 comprimés). Le prix officiel du TIBSOVO® 250 mg en France n'a pas encore été publié, mais s'il suit les prix américains, il pourrait atteindre environ 28 000 € par cycle (60 comprimés).

2.3.3.2. Association IDHi + VEN + HMA

En induisant la différenciation des blastes, les inhibiteurs d'IDHm peuvent sensibiliser ces cellules leucémiques au vénétoclax en abaissant leur seuil apoptotique, favorisant ainsi leur apoptose. L'accumulation de D-2HG a aussi été liée à une dépendance accrue à BCL-2 dans les cellules de LAM (131,132). Ces découvertes soulignent le potentiel synergique des inhibiteurs d'IDHm (IDHi) et des inhibiteurs de BCL-2. Par conséquent, plusieurs thérapies triplettes associant un HMA, vénétoclax et un IDHi ont vu le jour.

2.3.3.2.1. IVO + VEN ± AZA

Une étude menée actuellement, combinant IVO + VEN avec ou sans AZA, montre des résultats préliminaires encourageants avec un bon profil de tolérance chez les patients IDH1m inéligibles à une chimiothérapie intensive. Chez les patients avec une LAM *de novo*, non seulement cette combinaison IVO + VEN + AZA permet d'obtenir un taux de RCc de 93 % (n = 13/14) avec des taux élevés de rémission MRD-négative, mais aussi, aucune conversion d'isoforme IDH ni mutation du second site IDH1 n'ont été observées. Dans cette étude, la durée médiane de participation était de 5,3 mois (intervalle : 1,4 – 44,9 mois). Une des principales raisons d'arrêt du traitement étaient la transition vers une greffe de CSH après une durée médiane de 3,4 mois, ce qui explique en partie l'intervalle étendu de la durée de suivi du traitement. Aucun arrêt de traitement n'était dû à une intolérance. Ces données suggèrent fortement que cette thérapie combinée pourrait être efficace, tout en surmontant les mécanismes de résistance précédemment observés lors de l'utilisation d'un inhibiteur d'IDH en monothérapie (133).

2.3.3.2.2. ASTX727 + VEN + IVO/ENA

Environ 12 % des patients atteints de LAM sont porteurs d'une mutation *IDH2*, mutation ainsi plus courante que *IDH1m* dans la LAM. *IDH2* induit une production similaire de αKG (et de l'oncométabolite D-2HG lorsqu'elle est mutée) que *IDH1*, cependant elle est localisée dans la mitochondrie et non dans le cytosol. Un inhibiteur de *IDH2m* a été



développé et testé, l'énasidenib (ENA). Cependant, IDHIFA®, le princeps de l'ENA, a été retiré du marché en 2021 et n'est plus disponible en France. Il est tout de même approuvé par la FDA et utilisé aux Etats-Unis. Cet inhibiteur spécifique permettrait de combler un manque d'offre thérapeutique pour les patients *IDH2m*. Il est ainsi proposé dans des thérapies triplettes actuellement en étude clinique (134).

Un essai de phase Ib/II étudie actuellement la tolérance de la combinaison ASTX727, VEN et IVO ou ENA chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée ou R/R inéligible à la chimiothérapie intensive. Dans la catégorie des LAM nouvellement diagnostiquées, les patients avec des mutations *IDH1* traités par le triplet IVO ont atteint 90 % de RCc (n = 10), et ceux avec des mutations *IDH2* traités par le triplet ENA ont atteint 100 % de RCc (n = 14), avec des profils de sécurité acceptables. Dans la catégorie R/R, les résultats étaient respectivement de 50 % pour l'IVO (n = 10) et 44 % pour l'ENA (n = 16). Cette baisse pourrait être expliquée par des résistances développées suite à une exposition antérieure à 1 ou 2 des molécules de la thérapie triplette utilisées en traitement de première ligne. Cet essai est d'autant plus important qu'il offre la possibilité d'une thérapie entièrement orale (135).

2.3.3.3. FLT3i + VEN + HMA

L'étude de phase 3 LACEWING a évalué la combinaison de l'inhibiteur FLT3, le giltéritinib, et de l'agent hypométylant, azacitidine. Malgré une réponse clinique initiale, cette combinaison n'a pas démontré de bénéfice significatif en termes de survie chez les patients unfits atteints de LAM récemment diagnostiqués avec mutation *FLT3* (136).

Cependant, plusieurs études précliniques ont suggéré une synergie entre les inhibiteurs de FLT3 et le VEN. Il a été démontré que les inhibiteurs de FLT3 réduisent l'expression des protéines anti-apoptotiques BCL-xL et MCL-1, induisant ainsi de manière synergique l'apoptose avec le vénétoclax qui inhibe BCL-2. Ces données ont justifié le choix de la combinaison triplette FLT3i + VEN + HMA (137–139).

Une étude en cours propose l'administration de GILT 80 mg une fois par jour (au lieu des 120 mg recommandés en monothérapie) en combinaison avec AZA et VEN. Lorsque l'analyse de la moelle osseuse à jour 14 montrait une rémission (ce qui était le cas pour 90 des patients), VEN et GILT ont été arrêtés pour permettre une récupération hématologique et éviter une myélosuppression. Les cycles suivants, AZA et VEN étaient réduits avec l'administration d'AZA pendant 5 jours et de VEN pendant 7 jours avec GILT à 80 mg/jour tout au long du cycle. Les résultats ont montré une rémission de 96 % (90 % RC, 6 % RCi, n = 30) pour les LAM nouvellement diagnostiquées avec FLT3m, avec 65 % des patients MRD-négatif pour FLT3-ITD ($<5 \times 10^{-5}$ cellules) en moins de quatre cycles. Dans la cohorte LAM R/R, la RCc était de 27 % (n = 22). Comparée aux résultats de la population FLT3m de l'étude VIALE-A, cette triplette montre une survie à 2 ans d'environ 70 % comparés aux 20-40 % de l'étude AZA+VEN (140).

Cette tripléte montre ainsi des résultats encourageants pour les patients nouvellement diagnostiqués *FLT3m*.

2.3.4. Les nouvelles molécules

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des LAM chez les patients « unfit » repose principalement sur l'optimisation des schémas thérapeutiques actuels et la mise au point de thérapies triplétes. Cependant, la recherche de nouvelles molécules efficaces est importante, notamment pour les patients atteints de LAM avec des mutations de *TP53* ou de *KMT2Ar*, qui sont de mauvais pronostic, mais aussi pour pouvoir offrir d'autres lignes de traitement en cas de LAM R/R. Parmi les essais cliniques en cours, certains évaluent de nouvelles molécules prometteuses, ici présentées dans le **Tableau 6**. Ce tableau est néanmoins loin d'être exhaustif.

Tableau 6 : Essais cliniques en cours

Les essais cliniques présentés ci-dessous sont en cours au 02.09.2024. Les deux premiers essais (fond gris) ne sont cependant plus ouverts au recrutement.

TAMI : Tamibarotène; AZA : Azacitidine; VEN : Vénétoclax; REV : Revuménib; GILT : Giltéritinib; ZIFT : Ziftoménib; REL : Rélatlimab; NIVO : Nivolumab; CUS : Cusatuzumab; TAG : Tagraxofusp; ND : Nouvellement diagnostiquée; R/R : Rechute/Réfractaire

Nom	Mécanisme d'action	Essai clinique	Patients éligibles	Traitement	Phase
S65487 (VOB560)	Inhibiteur BCL-2	NCT04742101	LAM ND ou LAM R/R	S65487+AZA	I/II
Tamibarotène (SY-1425)	Agoniste selectif RAR α	NCT04905407	LAM ND RAR α +	TAMI+AZA+VEN	II
Revuménib (SNDX-5613)		NCT04065399	LAM R/R NPM1m ou KMT2Ar	REV	I/II
		NCT06222580		REV+GILT	I
Ziftoménib (KO-529)	Inhibiteurs de l'interaction menin-KMT2A	NCT04067336	LAM R/R NPM1m ou KMT2Ar	ZIFT	I/II
		NCT05735184	LAM ND ou LAM R/R, NPM1m ou KMT2Ar	ZIFT+AZA+VEN	I
Rélatlimab + Nivolumab	Inhibiteurs de point de contrôle Anti-LAG3 + Anti-PD1	NCT04913922	LAM ND ou LAM R/R	REL+NIVO+AZA	II



Cusatuzumab (ARGX-110)	Anti-CD70	NCT06384261	LAM ND	CUS+AZA+VEN	II
Tagraxofusp (SL-401)	Cytotoxine ciblant CD123	NCT05442216	LAM ND CD123+	TAG+AZA±VEN	II

Environ 30 % des LAM non promyélocytaire surexpriment *RARA* (Retinoic Acid Receptor Alpha). Le tamibarotène est un agoniste oral sélectif du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (*RAR α*), capable de restaurer la différenciation myéloïde et d'inhiber la prolifération blastique. Les résultats d'un essai clinique précédent combinant le tamibarotène et l'azacitidine ont montré un profil de tolérance acceptable, justifiant ainsi l'étude d'une combinaison triplette avec l'ajout du VEN (141). Ce traitement a ainsi le potentiel de répondre à un besoin thérapeutique non satisfait chez les patients *RAR α* +. Parmi les inhibiteurs de BCL-2, le S65487 est une nouvelle formulation intraveineuse, dont les premiers résultats d'essais cliniques ne sont pas encore disponibles publiquement.

D'autre part, les inhibiteurs Menin représentent une nouvelle classe thérapeutique prometteuse dans les LAM avec mutation de *NPM1* (*NPM1m*) et en cas de réarrangement de *KMT2A* (anciennement connu sous le nom de *MLL1*) (*KMT2Ar*). Le mécanisme d'action de ces inhibiteurs repose sur la perturbation du complexe menin-*KMT2A* (composé de protéines de remodelage de la chromatine), ce qui conduit à la différenciation et à l'apoptose des cellules de la LAM exprimant *KMT2Ar* ou *NPM1m*. *KMT2Ar* est présent dans 5 % à 10 % des leucémies aiguës, et *NPM1m* est identifié dans 30 % des LAM nouvellement diagnostiquées (142,143). Les résultats des premières études sont encourageants en termes de taux de réponse et de profil de tolérance chez les patients avec LAM R/R ayant déjà reçu de nombreux traitements (144).

En ce qui concerne les immunothérapies, qui sont composées d'anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles exprimées par les blastes, dont les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, elles n'étaient jusqu'à présent pas envisagées pour le traitement des patients unfits en raison de leurs effets indésirables. Aujourd'hui, des nouveaux candidats sont étudiés dans la prise en charge des patients inéligibles à la chimiothérapie intensive surtout pour leur capacité potentielle à surmonter à la fois la résistance primaire et acquise, ce qui est d'intérêt particulier chez les patients LAM R/R.

Les points de contrôle immunitaires, également appelés "checkpoints" immunitaires, sont un ensemble de récepteurs et de ligands immunosuppresseurs qui interviennent dans la modulation de la réponse lymphocytaire T, régulant ainsi le degré d'activation immunitaire, ce qui permet notamment d'éviter des réponses auto-immunes. Les cellules cancéreuses sont capables de détourner le système des points de contrôle à leur avantage en surexprimant à leur surface ces protéines immunosuppresseuses pour



échapper au système immunitaire. Le nivolumab, un anticorps monoclonal humain, a été le premier inhibiteur de point de contrôle immunitaire développé en clinique, spécifiquement de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Il peut inhiber l'interaction de PD-1 avec son ligand (PD-L1), rétablissant ainsi une réponse immunitaire des lymphocytes T. Le rélatlimab est un anticorps monoclonal humain d'isotype IgG4 et constitue le troisième inhibiteur de point de contrôle immunitaire ayant une application clinique, après le PD-1 et le CTLA-4. Le rélatlimab peut se lier au récepteur LAG-3, bloquant ainsi l'interaction entre le LAG-3 et son ligand afin de réduire l'immunosuppression médiée par la voie LAG-3 et de promouvoir l'activation des lymphocytes T. D'un autre côté, l'AZA a la capacité d'induire une surexpression de PD-1. Des études menées avec la combinaison anti-PD1 + AZA n'ont pas montré de bénéfices pour les patients par rapport au standard actuel. Cependant, la combinaison REL + NIVO + AZA pourrait s'avérer efficace grâce à une action synergique sur l'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale (145).

D'autre part, le CD70 est un antigène prometteur car il est exprimé par la plupart des blastes, tandis que son expression est faible voire indétectable dans les CSH non leucémiques. Le cusatuzumab (CUS) est un anticorps monoclonal ciblant le CD70, modifié par afucosylation de la région Fc, et agit en tant qu'agent cytotoxique. Les résultats préliminaires de l'étude de la combinaison CUS + AZA montrent que la moitié des patients traités ($n = 19/38$) ont obtenu une RC ou RCi. Le suivi médian de l'étude était de 10,6 mois (intervalle : 0,3-38,2 mois). Malgré des taux de réponse plus faibles que prévu, des rémissions durables ont été observées et près des deux tiers des patients (63,2 %) ont atteint l'indépendance transfusionnelle, qui est un facteur pronostique important chez les patients « unfit » (146). Des données précliniques montrent que le CUS agit en synergie avec l'AZA et le VEN pour éliminer les blastes, ce qui a permis de justifier la mise en place de l'essai clinique combinant ces trois traitements (147).

Un autre antigène, le CD123 est une sous-unité du récepteur de l'interleukine-3 et est exprimé par environ 80 % des blastes. Le tagraxofusp (TAG) a été développé en tant qu'interleukine-3 recombinante fusionnée à une toxine diphtérique tronquée, constituant un médicament de première classe ciblant le CD123. Les résultats préliminaires de l'étude de la triplette TAG + AZA + VEN montrent une induction de réponse chez 69 % ($n = 18/26$) des patients. D'autre part, une réponse a été retrouvée chez 54 % des patients avec une mutation *TP53* ($n = 7/13$) ce qui pourrait faire de ce traitement une option intéressante pour les patients atteints de LAM avec cette mutation (148).



CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, l'avènement des nouvelles technologies de séquençage a permis l'identification de cibles pour des thérapies ciblées et a considérablement transformé le paysage des traitements pour les patients atteints de LAM, inéligibles à la chimiothérapie intensive. L'élucidation de la leucémogénèse et des mécanismes moléculaires de rechute reste centrale pour la découverte de nouvelles cibles potentielles et le développement d'agents pharmaceutiques contre ces dernières.

Grâce aux très bons résultats cliniques, les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive ont désormais accès en France à l'azacitidine, au vénétoclax, à l'ivosidénib et au giltéritinib. Les différentes associations, doubles ou triples, de ces médicaments entre eux permettent aux oncologues d'adapter les traitements de façon plus précise, en tenant compte de l'état de santé du patient, du profil cytogénétique et moléculaire de la leucémie.

L'intégration de combinaisons doubles dans la prise en charge actuelle permet un allongement de l'espérance de survie qui n'aurait concerné qu'une fraction des patients il y a dix ans. De plus, les combinaisons triples constituent une stratégie prometteuse pour surmonter la résistance aux traitements et les voies d'échappement. Toutefois, un inconvénient de ces combinaisons demeure le risque d'addition ou de sévérité plus grand des effets indésirables par rapport à une monothérapie classique. Il est donc essentiel de mettre au point le dosage, le plan des prises et les formulations des nouvelles combinaisons afin de maximiser l'efficacité dès la première ligne de traitement et de diminuer les LAM R/R, tout en minimisant la toxicité.

La figure ci-dessous (**Figure 16**) résume les traitements disponibles aujourd'hui en France et propose un arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du patient atteint de LAM, inéligible à la chimiothérapie intensive. Ce domaine pharmaceutique évoluant rapidement, l'espoir serait son enrichissement dans les années à venir par une panoplie d'agents capables de cibler les mutations spécifiques de chaque patient, notamment en ce qui concerne les mutations *TP53* et *KMT2A*. L'offre thérapeutique tendrait ainsi vers un menu « à la carte » pour chaque patient à la place d'un menu du jour.

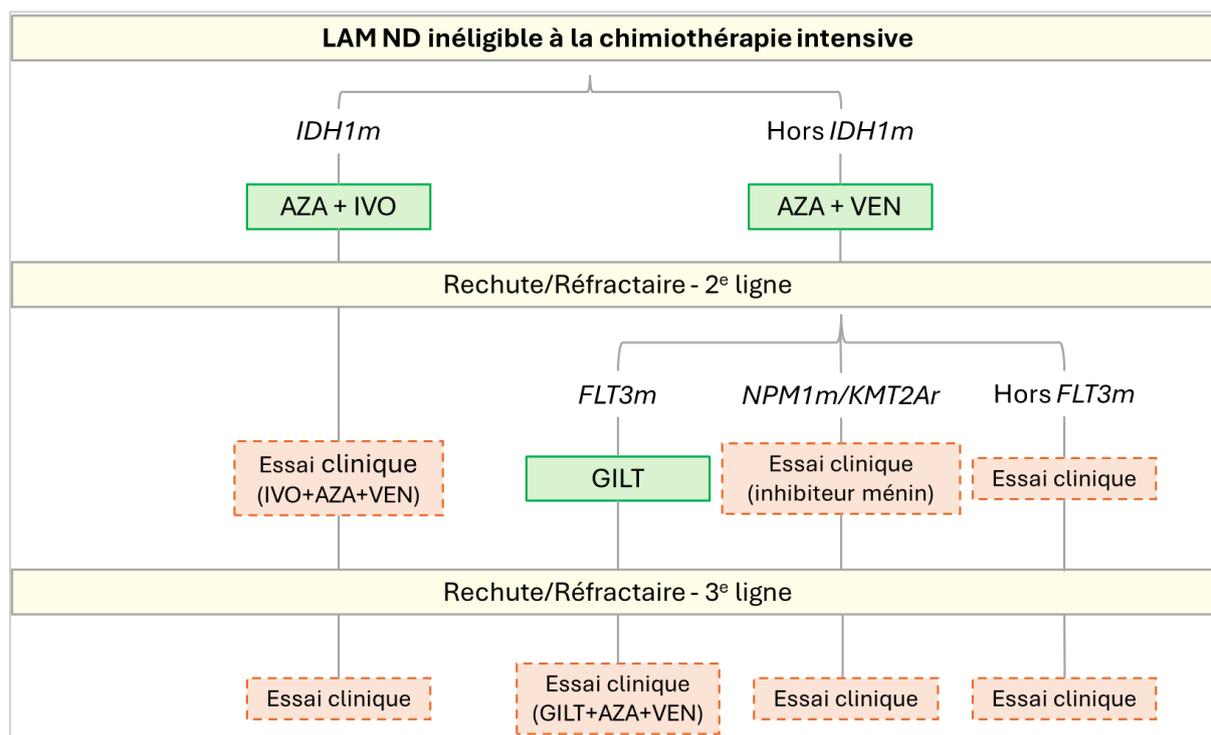


Figure 15 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du patient atteint de LAM inéligible à la chimiothérapie intensive

Proposition d'arbre décisionnel pour la prise en charge thérapeutique du patient atteint de leucémie aiguë myéloïde, inéligible à la chimiothérapie intensive, en France, hors leucémie aiguë promyélocytaire. Les médicaments ayant une AMM sont indiqués en vert, les essais cliniques sont indiqués en orange.

ND : Nouvellement diagnostiquée; AZA : azacitidine; IVO : ivosédinib; VEN : vénétoclax; GILT : giltéritinib

Par ailleurs, une compréhension plus approfondie du déclin fonctionnel des CSH lié à l'âge et de son rôle dans la leucémogénèse pourrait offrir des pistes pour atténuer ou inverser ces altérations et restaurer ainsi des CSH fonctionnelles. Des équipes de recherche s'interrogent actuellement sur la régénération des CSH, une approche prometteuse pour les patients inéligibles à une greffe de CSH en raison des contraintes liées à la chimiothérapie intensive (149). Hors fratrie, dans laquelle une personne a une chance sur quatre d'être compatible avec individuellement chaque frère ou sœur, un patient a une chance sur un million de trouver un donneur compatible. Ces recherches pourraient également avoir un impact à long terme pour les patients ne pouvant bénéficier de donneur.

D'autre part, à la suite des résultats remarquables de la combinaison AZA+VEN, certains de ces nouveaux agents thérapeutiques ont été considérés pour le traitement des adultes et des enfants éligibles à une induction intensive. Associé à un régime de



chimiothérapie intensive, le vénétoclax a démontré une survie prolongée et une rémission MRD-négative profonde (150,151).

Avec l'essor de la médecine de précision et de la prise en charge personnalisée, les molécules initialement conçues pour les patients « unfit » pourraient ainsi voir leurs indications s'étendre aux patients « fit » et de ce fait trouver leur place dans les protocoles de première ligne, permettant ainsi une amélioration globale de la prise en charge de la LAM.



ANNEXE

Tableau 7 : Exemple de panel NGS LAM

Eurofins-Biomnis AML NGS panel			
ASXL1	FLT3	MPL	SRSF2
BCOR	GATA2	NF1	STAG2
BCORL1	GNB1	NPM1	TET2
BRAF	HRAS	NRAS	TP53
CALR	IDH1	PHF6	UBA1
CBL	IDH2	PPM1D	U2AF1
CEBPA	JAK2	PRPF8	WT1
CSF3R	KIT	PTPN11	ZRSR2
DNMT3A	KMT2A-MLL	RUNX1	
ETNK1	ETV6	SETBP1	
EZH2	KRAS	SF3B1	

Tableau 8 : La classification OMS 2022

Seuil de $\geq 20\%$ blastes pour être classée LAM à part *. Selon Khoury, J. D. et al. *Leukemia* (2022) (34).

Classification OMS 2022 (5e édition)
LAM avec anomalies génétiques définies (*pas de seuil blastique)
LAM avec fusion RUNX1::RUNX1T1*
LAM avec fusion CBFB::MYH11*
Leucémie aiguë promyélocytaire avec PML::RARA*
LAM avec réarrangement de KMT2A*
LAM avec fusion DEK::NUP214*
LAM avec réarrangement de MECOM*
LAM avec fusion RBM15::MRTFA (anciennement RBM15::MKL1)*
LAM avec réarrangement de NUP98*
LAM avec mutation de NPM1*
LAM avec fusion BCR::ABL1
LAM avec mutation de CEBPA
LAM avec une autre altération génétique définie
LAM avec anomalies de type myélodysplasie :
LAM avec anomalies cytogénétiques définies
Caryotype complexe (> 3 anomalies)
Deletion 5q ou perte de 5q due à une translocation déséquilibrée
Monosomie 7 , deletion 7q ou perte de 7q due à une translocation déséquilibrée
Deletion 11q
Deletion 12q ou perte de 12q due à une translocation déséquilibrée
Monosomie 13 ou deletion 13q
Deletion 17p ou perte de 17p due à une translocation déséquilibrée
Isochromosome 17q
Chromosome X isodicentrique avec des points de cassure en Xq13



<p>LAM avec mutations somatiques définies <i>ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2.</i></p> <p style="text-align: center;">LAM définies selon le niveau de différenciation</p> <p>LAM avec différenciation minimale LAM sans maturation LAM avec maturation Leucémie aiguë avec basophiles Leucémie aiguë myélomonocytaire Leucémie aiguë monocytaire Leucémie aiguë érythroïde Leucémie aiguë mégacaryoblastique</p>
--

Tableau 9 : Comparaison des classifications des LAM

Les différences entre l’OMS-2022 et l’ICC-2022 sont notées en **gras**. D’après Boussaroque, A. & Bouvier, A. *Revue Francophone des Laboratoires* (2023) (152).

Comparaison des classifications des LAM selon l’OMS 2016, l’OMS 2022 et l’ICC 2022			
	OMS 2016	OMS 2022	ICC 2022
Nombre de groupes	Six groupes définis par : <ul style="list-style-type: none"> • les anomalies génétiques récurrentes • les remaniements liés aux myélodysplasies • secondaire aux traitements cytotoxiques • sans spécification • sarcome myéloïde • liés au syndrome de Down 	Deux groupes définis par : <ul style="list-style-type: none"> • les anomalies génétiques définies • le niveau de différenciation des blastes leucémiques 	Classification hiérarchique avec les anomalies génétiques récurrentes ayant un poids supérieur sur LAM avec mutations <i>TP53</i> > aux anomalies moléculaires liées aux myélodysplasies > aux anomalies cytogénétiques liées aux myélodysplasies > aux LAM sans spécification
Pourcentage de blastes requis pour le diagnostic (moelle ou sang)	20 % sauf pour LAM CBF et <i>PML::RARA</i>	Pas de seuil pour les LAM avec anomalies génétiques sauf pour LAM avec mutations <i>bZIP CEBPA</i> et <i>BCR::ABL1</i> (seuil défini à 20 %) <ul style="list-style-type: none"> • 20 % pour les LAM définies par leur niveau de différenciation 	10 % pour les LAM avec anomalies génétiques récurrentes sauf pour LAM avec <i>BCR:ABL1</i> et mutation <i>TP53</i> (seuil défini à 20 %) Pour les autres sous-types : <ul style="list-style-type: none"> • 20 % pour les LAM • 10-19 % pour la nouvelle entité de SMD/LAM



LAM avec anomalies génétiques	Entité provisoire LAM avec <i>BCR::ABL1</i> Mutations bi-alléliques de <i>CEBPA</i>	Entité définitive LAM avec <i>BCR::ABL1</i> Mutations bi-alléliques et mono-alléliques bZIP dans le cadre de lecture de <i>CEBPA</i>	Entité définitive LAM avec <i>BCR::ABL1</i> Mutations bZIP de <i>CEBPA</i>
	Entité provisoire LAM avec mutation de <i>RUNX1</i>	Disparition de l'entité LAM avec mutation de <i>RUNX1</i>	Entité définitive LAM avec mutation de <i>RUNX1</i> incluse dans les LAM-MR
			LAM avec mutations de <i>TP53</i> (VAF > 10 %)
LAM relatives aux myélodysplasies (LAM-MR)	Définition : taux de blastes >20 % présence d'anomalies cytogénétiques antécédent de SMD ou SMP/SMD dysplasie morphologique : > 50 % de la lignée sur au moins 2 lignées Anomalies cytogénétiques : caryotype complexe (> 3 anomalies) anomalies déséquilibrées : del(5q)/t(5q), -7/del(7q), del(11q), del(12p)/t(12p), -13/del(13q), i(17q)/t(17p), idic(X)(q13) anomalies équilibrées t(11;16)(q23.3;pl3.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;pl3.2) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;pl3.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)	Définition : taux de blastes > 20 % présence d'anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires LAM secondaire à SMD ou SMD/SMP Un seul groupe avec : Anomalies moléculaires : <i>ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> Anomalies cytogénétiques : caryotype complexe (> 3 anomalies), del(5q)/t(5q), -7/del(7q)/t(7q), del(11q), del(12p)/ t(12p), -13/del(13q), del(17p)/ t(17p)/ i(17q), idic(X)(q13)	Définition : taux de blastes > 20 % présence d'anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires utilisation de qualificatif « post SMD ou SMD/SMP » Deux groupes : LAM-MR avec mutations liées aux myélodysplasies : <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> LAM-MR avec anomalies cytogénétiques liées aux myélodysplasies : caryotype complexe (> 3 anomalies), del(5q)/t(5q)/ add(5q) , -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), -17/add(17p) ou del(17p)/i(17q), del(20q) , et/ou idic(X)(q13)

**Tableau 10 : La classification ELN 2022**Selon Döhner, H. et al. *Blood* (2022) (69) . En **gras**, les différences par rapport à l'ELN 2017.

Classification ELN 2022 : pronostic selon la génétique au diagnostic initial	
Catégorie de risque	Anomalies génétiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1</i> :: <i>RUNX1T1</i> (mutation de <i>KIT</i> et/ou <i>FLT3</i> ne modifie pas la classification)
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> (mutation de <i>KIT</i> et/ou <i>FLT3</i> ne modifie pas la classification)
	Mutation de <i>NPM1</i> sans mutation <i>FLT3-ITD</i> (en cas d'anomalie cytogénétique défavorable à classement en groupe défavorable)
	Mutation bZIP de <i>CEBPA</i> dans le cadre de lecture (mono ou bi-allélique)
Intermédiaire	Mutation de <i>NPM1</i> avec <i>FLT3-ITD</i>
	Absence de mutation de <i>NPM1</i> sans mutation <i>FLT3-ITD</i> (sans anomalies de pronostic défavorable)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3</i> :: <i>KMT2A</i> (pas de changement en cas de mutations génétiques rares et concomitantes à risque défavorable)
	Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non favorables non défavorables
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK</i> :: <i>NUP214</i>
	t(v;11q23.3); réarrangement de <i>KMT2A</i> (exclusion <i>KMT2A-PTD</i>)
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR</i> :: <i>ABL1</i>
	t(8;16)(q11.2;p13.3); <i>KATA6</i>::<i>CREBBP</i>
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> (<i>EVI1</i>)
	t(3q26.2;v); réarrangement <i>MECOM</i> (<i>EVI1</i>)
	-5 or del(5q); -7; -17/ anomalie(17p)
	Caryotype complexe (> trois anomalies chromosomiques ; en l'absence d'une autre anomalie classante ; exclusion caryotype hyperdiploïde avec > 3 polysomies sans anomalie structurale) ; Caryotype monosomal (> deux monosomies excluant la perte du X ou Y ou une monosomie autosomique associée à une anomalie chromosomique additionnelle non CBF)
Mutation <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> et/ou <i>ZRSR2</i> (pronostic non défavorable en cas d'anomalie favorable associée)	
Mutation de <i>TP53</i> (charge allélique ≥ 10 %)	

Tableau 11 : Index de Comorbidité de CharlsonCharlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *J Chronic Dis.* (1987) (80).

Comorbidité	Point(s)
<ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde - Insuffisance cardiaque congestive - Maladie vasculaire périphérique - Maladie cérébro-vasculaire - Démence - Maladie pulmonaire chronique - Maladie des tissus conjonctifs 	1

<ul style="list-style-type: none"> - Ulcères - Faible maladie du foie - Diabète 	
<ul style="list-style-type: none"> - Hémiplégie - Maladie modérée ou sévère du rein - Diabète causant des dommages aux organes - Tumeur quelconque - Leucémie - Lymphome 	2
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie du foie modérée ou sévère 	3
<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur solide métastatique - SIDA 	6

Tableau 12 : Score de comorbidité spécifique à la greffe (HCT-CI)

S. Servais et coll. *Rev Med Liège* (2013) (153).

Comorbidité	Point(s)
<ul style="list-style-type: none"> - Arythmie cardiaque - Cardiopathie ischémique, décompensation cardiaque congestive, infarctus, FEVG \leq 50 % - Maladie inflammatoire digestive chronique - Accident vasculaire cérébral - Diabète nécessitant un traitement médicamenteux - Dépression nécessitant un traitement psychiatrique - Index de masse corporelle $>$ 35 kg/m² - Atteinte hépatique modérée (bilirubines anormales mais $<$ 1.5 x VLN ou TGO/TGP anormales mais $<$ 2.5 x VLN) - Infection nécessitant la poursuite d'un traitement $>$ jour de la greffe 	1
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie rhumatologique - Ulcère peptique nécessitant un traitement - Insuffisance rénale avec créatinine $>$ 20 mg/l - DLCO ou VEMS 65-80 % ou dyspnée pour les activités modérées 	2
<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur solide à l'exception des tumeurs cutanées autres que les mélanomes - Maladie valvulaire cardiaque à l'exception du prolapsus mitral - DLCO ou VEMS \leq 65 % ou dyspnée au repos - Atteinte hépatique sévère (bilirubines $>$ 1.5 x VLN ou TGO/TGP $>$ 2.5 x VLN 3 VLN, valeur limite haute normale). 	3
<p>Score 0 : survie à 2 ans, 71 % ; score 1 à 2 : survie à 2 ans, 60 % ; score 3 ou plus : survie à 2 ans, 34%. Par exemple, un patient ayant eu un accident vasculaire cérébral et ayant un VEMS à 60 % aura un score total de 4, prédisant une survie à 2 ans de 34 %, alors qu'un patient sans aucune comorbidité aura un score de 0 prédisant une survie à 2 ans de 71 %.</p>	



Tableau 13 : Echelle de performance de Karnofsky

Timmermann C. *Chronic Illness* (2013) (84).

Description	Indice
Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie.	100
En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie.	90
Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie.	80
Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active.	70
Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels.	60
Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents.	50
Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques.	40
Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès.	30
Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire.	20
Moribond ; issue fatale proche.	10
Décédé.	0

BIBLIOGRAPHIE

1. Thiagarajan P, Parker CJ, Prchal JT. How Do Red Blood Cells Die? *Front Physiol.* 15 mars 2021;12:655393.
2. Josefsson EC, Vainchenker W, James C. Regulation of Platelet Production and Life Span: Role of Bcl-xL and Potential Implications for Human Platelet Diseases. *Int J Mol Sci.* 14 oct 2020;21(20):7591.
3. Piotr Paweł Chmielewski, Borystawski K, Chmielowiec K, Chmielowiec J, Strzelec B. The association between total leukocyte count and longevity: Evidence from longitudinal and cross-sectional data. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 1 mars 2016;204:1-10.
4. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell.* 22 févr 2008;132(4):631-44.
5. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm.* août 2002;17(4):405-26.
6. Catlin SN, Busque L, Gale RE, Guttorp P, Abkowitz JL. The replication rate of human hematopoietic stem cells in vivo. *Blood.* 28 avr 2011;117(17):4460-6.
7. Liggett LA, Sankaran VG. Unraveling Hematopoiesis through the Lens of Genomics. *Cell.* 17 sept 2020;182(6):1384-400.
8. Yamamoto R, Morita Y, Oebara J, Hamanaka S, Onodera M, Rudolph KL, et al. Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell.* 29 août 2013;154(5):1112-26.
9. Laurenti E, Doulatov S, Zandi S, Plumb I, Chen J, April C, et al. The transcriptional architecture of early human hematopoiesis identifies multilevel control of lymphoid commitment. *Nat Immunol.* juill 2013;14(7):756-63.
10. Laurenti E, Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature.* 24 janv 2018;553(7689):418-26.
11. Swann JW, Olson OC, Passegué E. Made to order: emergency myelopoiesis and demand-adapted innate immune cell production. *Nat Rev Immunol.* 11 mars 2024;1-18.
12. Olson OC, Kang YA, Passegué E. Normal Hematopoiesis Is a Balancing Act of Self-Renewal and Regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 déc 2020;10(12):a035519.
13. Cabezas-Wallscheid N, Klimmeck D, Hansson J, Lipka DB, Reyes A, Wang Q, et al. Identification of Regulatory Networks in HSCs and Their Immediate Progeny via Integrated Proteome, Transcriptome, and DNA Methylome Analysis. *Cell Stem Cell.* 2 oct 2014;15(4):507-22.
14. de Haan G, Lazare SS. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood.* 1 févr 2018;131(5):479-87.
15. Mejia-Ramirez E, Florian MC. Understanding intrinsic hematopoietic stem cell aging. *Haematologica.* 5 déc 2019;105(1):22.



16. Verovskaya EV, Dellorusso PV, Passegué E. Losing Sense of Self and Surroundings: Hematopoietic Stem Cell Aging and Leukemic Transformation. *Trends Mol Med.* juin 2019;25(6):494-515.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 7 janv 2000;100(1):57-70.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
19. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery.* 12 janv 2022;12(1):31-46.
20. Bouligny IM, Maher KR, Grant S. Mechanisms of myeloid leukemogenesis: Current perspectives and therapeutic objectives. *Blood Rev.* janv 2023;57:100996.
21. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood.* 1 sept 2002;100(5):1532-42.
22. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 17 févr 1994;367(6464):645-8.
23. Niu J, Peng D, Liu L. Drug Resistance Mechanisms of Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Front Oncol.* 2022;12:896426.
24. Long NA, Golla U, Sharma A, Claxton DF. Acute Myeloid Leukemia Stem Cells: Origin, Characteristics, and Clinical Implications. *Stem Cell Rev and Rep.* 1 avr 2022;18(4):1211-26.
25. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, Huang MN, Ng AWT, Wu Y, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature.* 5 févr 2020;578(7793):94.
26. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 9 juin 2016;374(23):2209-21.
27. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 30 mai 2013;368(22):2059-74.
28. DiNardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2 déc 2016;2016(1):348-55.
29. Hou HA, Tien HF. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci.* 21 juill 2020;27(1):81.
30. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev.* juin 2004;18(2):115-36.
31. Kumar CC. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer.* févr 2011;2(2):95-107.
32. Younes IE, Syler L, Hamed A. Review of clonal hematopoiesis, subtypes and its role in neoplasia and different morbidities. *Leuk Res.* juill 2023;130:107307.

33. Danlos FX, Papo M, Micol JB. L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités. *La Revue de Médecine Interne*. 1 oct 2019;40(10):684-92.
34. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
35. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, Simon MS, Cheang G, Lee S, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med*. juill 2018;24(7):1015-23.
36. Steensma DP. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Blood Adv*. 27 nov 2018;2(22):3404-10.
37. Jaiswal Siddhartha, Fontanillas Pierre, Flannick Jason, Manning Alisa, Grauman Peter V., Mar Brenton G., et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2488-98.
38. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 25 déc 2014;371(26):2477-87.
39. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) - Hémopathies malignes professionnels [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes/Leucemies-aigues-myeloides-LAM>
40. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. 1 juill 2019;36:70-87.
41. Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>
42. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers (Basel)*. 8 mai 2021;13(9):2256.
43. Loschi M, Fenaux P, Cluzeau T. How I Treat TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Cancers*. 18 sept 2022;14(18):4519.
44. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 26 févr 2015;518(7540):552-5.
45. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 1 nov 2015;33(31):3641-9.
46. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. mars 2015;90(3):208-14.



47. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 24 déc 2015;373(26):2499-511.
48. Hémato H. Horizons Hémato. [cité 17 avr 2024]. January 2019. Disponible sur: <https://horizonshemato.com/en/2019/01/>
49. Naeim F, Rao PN. Chapter 11 - Acute Myeloid Leukemia. In: Naeim F, Rao PN, Grody WW, éditeurs. *Hematopathology* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2008 [cité 17 avr 2024]. p. 207-55. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123706072000119>
50. HEYSSEL R, BRILL AB, WOODBURY LA, NISHIMURA ET, GHOSE T, HOSHINO T, et al. Leukemia in Hiroshima Atomic Bomb Survivors. *Blood*. 1 mars 1960;15(3):313-31.
51. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2023 [cité 27 avr 2024]. La santé des personnels navigants dans les avions. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/sante-personnels-navigants-avions>
52. Sharma R, Nalepa G. Evaluation and Management of Chronic Pancytopenia. *Pediatr Rev*. mars 2016;37(3):101-13.
53. Delacrétaç F, Baur AS, Schmidt PM. L'analyse de la moelle osseuse en pratique clinique : intérêt de l'examen combiné, aspiration et biopsie. *Med Hyg*. 7 nov 2001;2367:2187-91.
54. Paiva AS, Paiva HDDO, Cavalcanti GB, Silveira LS, Silva LK, Gil EA, et al. Contribution of Flow Cytometry Immunophenotyping in Diagnostic of Acute and Chronic Leukemias. *Blood*. 29 nov 2018;132:5198.
55. Li W. Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In: Li W, éditeur. *Leukemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586209/>
56. van der Linde R, Gatt PN, Smith S, Fernandez MA, Vaughan L, Blyth E, et al. Measurable Residual Disease (MRD) by Flow Cytometry in Adult B-Acute Lymphoblastic Leukaemia (B-ALL) and Acute Myeloid Leukaemia (AML): Correlation with Molecular MRD Testing and Clinical Outcome at One Year. *Cancers (Basel)*. 19 oct 2023;15(20):5064.
57. Xu W, Li JY, Liu Q, Zhu Y, Pan JL, Qiu HR, et al. Multiplex fluorescence in situ hybridization in identifying chromosome involvement of complex karyotypes in de novo myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol*. févr 2010;32(1 Pt 1):e86-95.
58. The Cost of Sequencing a Human Genome [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>
59. Eurofins Biomnis [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Eurofins Biomnis. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/en/services/test-guide/page/MYSLA/#>
60. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*. 1976;33(4):451-8.
61. Peroni E, Randi ML, Rosato A, Cagnin S. Acute myeloid leukemia: from NGS, through scRNA-seq, to CAR-T. dissect cancer heterogeneity and tailor the treatment. *J Exp Clin Cancer Res*. 6 oct 2023;42:259.

62. Banque d'images | HEMATOCELL [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/banque-images?s>
63. ImageBank | Home | Regular Bank [Internet]. [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: <https://imagebank.hematology.org/>
64. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A, Bettelli F, Pioli V, Giusti D, et al. NPM1-Mutated Myeloid Neoplasms with <20% Blasts: A Really Distinct Clinico-Pathologic Entity? *Int J Mol Sci*. 26 nov 2020;21(23):8975.
65. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
66. Huber S, Baer C, Hutter S, Dicker F, Meggendorfer M, Pohlkamp C, et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages. *Leukemia*. 2023;37(7):1413-20.
67. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 13 août 2020;136(7):823-30.
68. Park HS. What is new in acute myeloid leukemia classification? *Blood Res*. 15 avr 2024;59(1):15.
69. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 7 juill 2022;blood.2022016867.
70. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):62-70.
71. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 25 nov 2006;368(9550):1894-907.
72. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 30 déc 2021;138(26):2753-67.
73. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973;57(4):485-8.
74. Cappello E, Nieri P. From Life in the Sea to the Clinic: The Marine Drugs Approved and under Clinical Trial. *Life (Basel)*. 11 déc 2021;11(12):1390.
75. Mathilde HB, Pautas C, Bertoli S, Dumas PY, Raffoux E, Marchand T, et al. Current Results of Intensive Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML): The Large Randomized French Backbone Intergroup (BIG)-1 Study on Behalf of the Filo, ALFA, and SFGM-TC Study Groups. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):967.
76. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):111-21.
77. Bhatt VR, Uy GL, Klepin HD. Determining treatment tolerance and fitness for intensive chemotherapy in older adults with AML: a call to action. *Blood*. 8 févr 2024;143(6):483-7.



78. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology*. 5 déc 2014;2014(1):8-13.
79. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. déc 2012;97(12):1916-24.
80. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
81. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
82. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia–Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncology*. 7 sept 2017;3(12):1675.
83. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
84. Timmermann C. ‘Just give me the best quality of life questionnaire’: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illness*. sept 2013;9(3):179.
85. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. In: World Health Organization WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
86. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc*. août 2021;22(8):1646-51.
87. Couderc AL, Suchon P, Saliba-Serre B, Rey D, Nouguerede E, Arcani R, et al. Functional status in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*. 1 janv 2022;13(1):40-5.
88. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*. mai 2013;27(5):997-9.
89. Mikkael A. Sekeres. Treatment approach to acute myeloid leukemia in older adults. In: *Clinical Malignant Hematology*. McGraw Hill Medical. 2007.
90. Goffin J, Eisenhauer E. DNA methyltransferase inhibitors—state of the art. *Annals of Oncology*. 1 nov 2002;13(11):1699-716.
91. Diesch J, Zwick A, Garz AK, Palau A, Buschbeck M, Götze KS. A clinical-molecular update on azanucleoside-based therapy for the treatment of hematologic cancers. *Clin Epigenet*. déc 2016;8(1):1-11.
92. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):562-9.



93. Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: The nuts and bolts of repression. *Journal of Cellular Physiology*. 2007;213(2):384-90.
94. Wong KK, Lawrie CH, Green TM. Oncogenic Roles and Inhibitors of DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in Acute Myeloid Leukaemia. *Biomark Insights*. janv 2019;14:117727191984645.
95. van der Helm LH, Scheepers ERM, Veeger NJGM, Daenen SMGJ, Mulder AB, van den Berg E, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol*. 16 avr 2013;6:29.
96. VIDAZA- HAS: Avis de la CT du 29 avril 2009 [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf
97. Résumé des Caractéristiques du Produit Vidaza 25 mg/ml poudre pour suspension injectable [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/comm-unity-register/2008/2008121751871/anx_51871_fr.pdf
98. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, Valdez R, Fauble V, Mesa RA, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma*. janv 2015;56(1):226-9.
99. Tsao T, Shi Y, Kornblau S, Lu H, Konoplev S, Antony A, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells. *Ann Hematol*. déc 2012;91(12):1861-70.
100. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. févr 2013;19(2):202-8.
101. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Experimental Hematology*. 1 mai 2018;61:10-25.
102. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. oct 2016;6(10):1106-17.
103. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 12 août 2020;383(7):617-29.
104. Fiche info - VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63696471#>
105. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin Ther*. févr 2017;39(2):359-67.
106. Philippe M, Guitton J, Favier B, Santana C, Nicolas-Virelizier E, Guillermin Y, et al. Venetoclax Pharmacokinetics in Real World AML Patients: A Real Candidate for Therapeutic Drug Monitoring. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):6179-80.



107. De Gregori S, Gelli E, Capone M, Gambini G, Roncoroni E, Rossi M, et al. Pharmacokinetics of Venetoclax Co-Administered with Posaconazole in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Pharmaceutics*. 8 juin 2023;15(6):1680.
108. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat VA, Thirman MJ, Garcia JS, Fiedler W, et al. Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-a Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*. 15 nov 2022;140:529-31.
109. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 21 avr 2022;386(16):1519-31.
110. Tibsovo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo>
111. Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2021;18(10):645-61.
112. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, Saunders JO, Salituro FG, Travins J, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med Chem Lett*. 12 avr 2018;9(4):300-5.
113. De Botton S, Montesinos P, Vives Polo S, Zarzycka E, Wang J, Riva M, et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *JCO*. juin 2023;41(16_suppl):7012-7012.
114. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 19 août 2024]. TIBSOVO (ivosidenib) - Leucémie aiguë myéloïde (LAM). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam
115. Smith B. A Comparison of Acute Myeloid Leukemia (AML) Regimens: Hypomethylating Agents Combined with Ivosidenib or Venetoclax in Newly Diagnosed Patients with IDH1 Mutations: A Real-World Evidence Study. In ASH; 2023 [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper173033.html>
116. Dinh A, Savoy JM, Kontoyiannis DP, Takahashi K, Issa GC, Kantarjian HM, et al. Ivosidenib significantly reduces triazole levels in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2024;130(11):1964-71.
117. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. févr 2019;33(2):299-312.
118. Jalte M, Abbassi M, El Mouhi H, Daha Belghiti H, Ahakoud M, Bekkari H. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Unraveling the Molecular Mechanisms and Implications for Targeted Therapies. *Cureus*. 15(9):e45765.
119. Xospata | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata>
120. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 31 oct 2019;381(18):1728-40.

121. Alaei S, Wang Y, Liu Y, Schiele J, Deng R, Shiller D, et al. Venetoclax Clinical Pharmacokinetics After Administration of Crushed, Ground or Whole Tablets. *Clin Ther.* 22 mai 2024;S0149-2918(24)00080-8.
122. Badawi M, Chen X, Marroum P, Suleiman AA, Mensing S, Koenigsdorfer A, et al. Bioavailability Evaluation of Venetoclax Lower-Strength Tablets and Oral Powder Formulations to Establish Interchangeability with the 100 mg Tablet. *Clin Drug Investig.* 2022;42(8):657-68.
123. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *New England Journal of Medicine.* 23 déc 2020;383(26):2526-37.
124. Amaya M, McMahon C, Gutman JA, Stevens B, Sohalski C, Tobin J, et al. Results from a phase (Ph) 1 clinical study of the all-oral regimen of CC-486 and venetoclax for acute myeloid leukemia (AML). *JCO.* juin 2023;41(16_suppl):7034-7034.
125. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey J, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood.* 6 août 2020;136(6):674-83.
126. Bazinet A, Garcia-Manero G, Short N, Alvarado Y, Bataller A, Abuasab T, et al. Oral decitabine and cedazuridine plus venetoclax for older or unfit patients with acute myeloid leukaemia: a phase 2 study. *The Lancet Haematology.* 1 avr 2024;11(4):e276-86.
127. Karrar O, Abdelmagid M, Rana M, Iftikhar M, McCullough K, Al-Kali A, et al. Venetoclax duration (14 vs. 21 vs. 28 days) in combination with hypomethylating agent in newly diagnosed acute myeloid leukemia: Comparative analysis of response, toxicity, and survival. *Am J Hematol.* févr 2024;99(2):E63-6.
128. Willekens C, Chraibi S, Decroocq J, Carpentier B, Lebon D, Bonnet S, et al. Reduced Venetoclax Exposition to Seven Days of Azacitidine Is Efficient in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 15 nov 2022;140(Supplement 1):537-8.
129. Bazinet A, Dinardo CD, Arani N, Bataller A, Rausch CR, Maiti A, et al. A retrospective comparison of abbreviated course “7+7” vs standard hypomethylating agent plus venetoclax doublets in older/unfit patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *JCO.* 1 juin 2024;42(16_suppl):6507-6507.
130. Garciaz S, Hospital MA, Collette Y, Vey N. Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 8 mars 2024;16(6):1091.
131. Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, Xavy S, Rastogi S, Hong WJ, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat Med.* févr 2015;21(2):178-84.
132. Cathelin S, Sharon D, Subedi A, Cojocari D, Phillips DC, Levenson JD, et al. Enasidenib-induced differentiation promotes sensitivity to venetoclax in IDH2-mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia.* mars 2022;36(3):869-72.
133. Lachowiez CA, Loghavi S, Zeng Z, Tanaka T, Kim YJ, Uryu H, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax ± Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 5 juill 2023;4(4):276-93.



134. Issa GC, DiNardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 3 juin 2021;11(6):107.
135. Atluri H, Mullin J, Takahashi K, Loghavi S, Maiti A, Sasaki K, et al. Phase Ib/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination with the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib: 2023 Update. *Blood.* 2 nov 2023;142:968.
136. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, Lee JH, Heuser M, Naoe T, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood.* 27 oct 2022;140(17):1845-57.
137. Janssen M, Schmidt C, Bruch PM, Blank MF, Rohde C, Waclawiczek A, et al. Venetoclax synergizes with gilteritinib in FLT3 wild-type high-risk acute myeloid leukemia by suppressing MCL-1. *Blood.* 15 déc 2022;140(24):2594-610.
138. Mali RS, Zhang Q, DeFilippis RA, Cavazos A, Kuruvilla VM, Raman J, et al. Venetoclax combines synergistically with FLT3 inhibition to effectively target leukemic cells in FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia models. *Haematologica.* 15 mai 2020;106(4):1034-46.
139. Ma J, Zhao S, Qiao X, Knight T, Edwards H, Polin L, et al. Inhibition of Bcl-2 Synergistically Enhances the Antileukemic Activity of Midostaurin and Gilteritinib in Preclinical Models of FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 15 nov 2019;25(22):6815-26.
140. Short NJ, Daver N, Dinardo CD, Kadia T, Nasr LF, Macaron W, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol.* 1 mai 2024;42(13):1499-508.
141. de Botton S, Cluzeau T, Vigil C, Cook RJ, Rousselot P, Rizzieri DA, et al. Targeting RARA overexpression with tamibarotene, a potent and selective RAR α agonist, is a novel approach in AML. *Blood Adv.* 9 mai 2023;7(9):1858-70.
142. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, Cuglievan B, Stone R, Arellano M, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature.* mars 2023;615(7954):920-4.
143. Swaminathan M, Bourgeois W, Armstrong SA, Wang ES. Menin Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia-What Does the Future Hold? *Cancer J.* 1 févr 2022;28(1):62-6.
144. Candoni A, Coppola G. A 2024 Update on Menin Inhibitors. A New Class of Target Agents against KMT2A-Rearranged and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Hematology Reports.* 18 avr 2024;16(2):244.
145. Buecklein VL, Warm M, Spiekermann K, Schmidt C, Unterhalt M, Daver N, et al. Trial in Progress: An Open-Label Phase II Study of Relatlimab with Nivolumab in Combination with 5-Azacitidine for the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory and Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AARON). *Blood.* 15 nov 2022;140(Supplement 1):3227-8.
146. Pabst T, Vey N, Adès L, Bacher U, Bargetzi M, Fung S, et al. Results from a phase I/II trial of cusatuzumab combined with azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. *Haematologica.* 9 févr 2023;108(7):1793.



-
147. Riether C, Pabst T, Höpner S, Bacher U, Hinterbrandner M, Banz Y, et al. Targeting CD70 with cusatuzumab eliminates acute myeloid leukemia stem cells in patients treated with hypomethylating agents. *Nat Med.* sept 2020;26(9):1459-67.
 148. Lane AA, Garcia JS, Raulston EG, Garzon JL, Galinsky I, Baxter EW, et al. Phase 1b trial of tagraxofusp in combination with azacitidine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 13 févr 2024;8(3):591-602.
 149. Kasbekar M, Mitchell CA, Proven MA, Passegué E. Hematopoietic stem cells through the ages: A lifetime of adaptation to organismal demands. *Cell Stem Cell.* 2 nov 2023;30(11):1403-20.
 150. Molica M, Perrone S, Federico V, Alati C, Molica S, Rossi M. Venetoclax: A Game Changer in the Treatment of Younger AML Patients? *Cancers (Basel).* 22 déc 2023;16(1):73.
 151. Masetti R, Baccelli F, Leardini D, Locatelli F. Venetoclax: a new player in the treatment of children with high-risk myeloid malignancies? *Blood Adv.* 9 juill 2024;8(13):3583-95.
 152. Boussaroque A, Bouvier A. Actualités des classifications des leucémies aiguës myéloïdes. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 avr 2023;2023(551):22-33.
 153. Servais S. , Willems E. , Beguin Y. , Baron F. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez le patient âgé : jusqu'à quel âge ? *Rev Med Liège.* 2013;68(1):38-43.



RESUME

La leucémie aiguë myéloïde (LAM), la forme la plus fréquente des leucémies chez l'adulte, est diagnostiquée à un âge médian de 72 ans. Elle est associée à un pronostic défavorable avec une survie globale de 27 % à 5 ans. La première ligne de traitement consiste en l'administration d'une chimiothérapie intensive dans le but d'obtenir une rémission complète et tendre vers une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique. Or, la moitié des patients atteints de LAM ne peuvent faire face à la toxicité trop importante associée à une induction intensive.

Ainsi, le développement des nouvelles offres thérapeutiques est nécessaire pour améliorer la prise en charge des patients inéligibles à la chimiothérapie intensive, avec une recherche de l'augmentation de l'espérance de vie, sans compromettre sur la qualité de vie.

La connaissance de plus en plus précise de la physiopathologie des LAM, notamment au niveau moléculaire, est à l'origine d'une expansion actuelle des options thérapeutiques, celle-ci s'appuyant davantage sur les thérapies ciblées. Les avancées de ces dernières années offrent de l'espoir pour ces patients pour lesquels peu de traitements pouvaient être proposés jusqu'à présent.

Cette thèse a pour but de présenter une mise à jour des schémas thérapeutiques, des essais cliniques en cours et des perspectives concernant la prise en charge des patients non éligibles à la chimiothérapie intensive.

Mots clefs : Leucémie Aiguë Myéloïde – Patient inéligible à la chimiothérapie intensive – Thérapie ciblée – Azacitidine-Vénétoclax – Thérapie triplette

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,
De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

La leucémie aiguë myéloïde (LAM), la forme la plus fréquente des leucémies chez l'adulte, est diagnostiquée à un âge médian de 72 ans. Elle est associée à un pronostic défavorable avec une survie globale de 27 % à 5 ans. La première ligne de traitement consiste en l'administration d'une chimiothérapie intensive dans le but d'obtenir une rémission complète et tendre vers une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique. Or, la moitié des patients atteints de LAM ne peuvent faire face à la toxicité trop importante associée à une induction intensive.

Ainsi, le développement des nouvelles offres thérapeutiques est nécessaire pour améliorer la prise en charge des patients inéligibles à la chimiothérapie intensive, avec une recherche de l'augmentation de l'espérance de vie, sans compromettre sur la qualité de vie.

La connaissance de plus en plus précise de la physiopathologie des LAM, notamment au niveau moléculaire, est à l'origine d'une expansion actuelle des options thérapeutiques, celle-ci s'appuyant davantage sur les thérapies ciblées. Les avancées de ces dernières années offrent de l'espoir pour ces patients pour lesquels peu de traitements pouvaient être proposés jusqu'à présent.

Cette thèse a pour but de présenter une mise à jour des schémas thérapeutiques, des essais cliniques en cours et des perspectives concernant la prise en charge des patients non éligibles à la chimiothérapie intensive.

Mots clefs : Leucémie Aiguë Myéloïde – Patient inéligible à la chimiothérapie intensive – Thérapie ciblée – Azacitidine-Vénétoclax – Thérapie triplette