



HAL
open science

**Analyse chimogénomique dans les Leucémies Aiguës
Myéloblastiques : résultats d'une étude prospective chez
des patients présentant une maladie en rechute ou
réfractaire**

Aude Collignon

► **To cite this version:**

Aude Collignon. Analyse chimogénomique dans les Leucémies Aiguës Myéloblastiques : résultats d'une étude prospective chez des patients présentant une maladie en rechute ou réfractaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02273819

HAL Id: dumas-02273819

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02273819v1>

Submitted on 29 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Analyse chimogénomique dans les Leucémies Aiguës Myéloblastiques:
Résultats d'une étude prospective chez des patients présentant une maladie
en rechute ou réfractaire.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Mai 2019

Par Madame Aude COLLIGNON

Née le 23 février 1989 à Hyeres (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VEY Norbert

Président

Madame le Docteur HOSPITAL Marie anne

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) GELSI-BOYER Véronique

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

aux Etudes : Jean-Michel VITON
à la Recherche : Jean-Louis MEGE
aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
à l'**Unité Mixte de Formation** Continue en Santé : Fabrice BARLESI
pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
DU-DIU : Véronique VITTON
Stages Hospitaliers : Franck THUNY
Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
Relations Internationales : Philippe PAROLA
Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

Communication : Laetitia DELOUIS
Examens : Caroline MOUTTET
Intérieur : Joëlle FAVREGA
Maintenance : Philippe KOCK
Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean POPY
Jean-Jacques PAULIN
Raymond PELOUX
Yves PENAUD Antony
PENE Pierre PIANA
Lucien PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis POITOUT
Dominique PONCET
Michel POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-
Jacques ROUX Hubert
ROUX Michel

RUFO Marcel SAHEL José SALAMON
Georges SALDUCCI Jacques SAN
MARCO Jean-Louis SANKALE Marc
SARACCO Jacques SASTRE Bernard
SCHIANO Alain SCOTTO Jean-
Claude SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard SERRATRICE
Georges SOULAYROL René STAHL
André TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc UNAL
Daniel

VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul VERVLOET
Daniel VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.) T.
MUNSAT (U.S.A.) LIANA
BOLIS (Suisse) L.P.
ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-
Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikael	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) <i>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)	BLIN Olivier (PU-PH) <i>FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)	
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16	
AGHABABIAN Valérie (PR)	
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302	PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)	ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) <i>CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802	THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH) HRAIECH Sami (MCU-PH)	AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
RHUMATOLOGIE 5001	UROLOGIE 5204
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH)	BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon jury :

Au Professeur Norbert Vey, merci de m'avoir proposé ce sujet plus qu'intéressant et de m'avoir impliquée de manière active à ce projet. Merci pour votre encadrement depuis le début de mon internat.

Au Docteur Marie Anne Hospital, merci pour toute l'aide et le soutien tout au long de la préparation de ce travail. Merci pour le temps consacré aux corrections et pour ta patience face à mes questions redondantes.

Au Docteur Raynier Devillier, merci pour ton soutien et ton apprentissage depuis le début de mon internat et tout le temps que tu as pu me consacrer que ce soit en stage, pour la rédaction de mon 1^{er} papier ou mon master. Tu n'as pas réussi à me transmettre la fibre des statistiques mais tu es clairement pour moi un modèle de réussite. Je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury aujourd'hui.

Au Docteur Véronique Gelsi-Boyer, merci pour ta gentillesse et tout ce que tu as pu m'apprendre lors de ces six mois passés en cytologie.

A mon entourage professionnel:

A tous les médecins d'hématologie avec lesquels j'ai eu la chance de travailler tout au long de ces dernières années, merci pour votre apprentissage. C'est un plaisir d'assister à vos côtés l'année prochaine. Merci particulièrement à tous ceux ayant pris le temps d'inclure les patients dans ce protocole.

Merci à l'équipe TrGET dirigée par Yves Collette et l'équipe d'oncologie moléculaire dirigée par Daniel Birnbaum, car sans votre travail ce protocole n'existerait tout simplement pas. Merci pour votre soutien et votre aide précieuse et aussi de me faire confiance pour présenter ces résultats. Merci Arnaud pour toutes les analyses. Merci également aux membres de la CRCI pour les inclusions.

A l'équipe des cytologistes, ces 6 derniers mois ont été un vrai plaisir et une vraie bouffée d'oxygène, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Florence, je te promets que je ne raterai plus jamais un basophile.

A l'équipe des réanimateurs, je garde un super souvenir de mon passage chez vous. Vous êtes des gens plutôt sympas en fin de compte, surtout toi LUCA S.

Aux cadres infirmières et infirmières principales de l'IPC, à tous les infirmiers et aides soignants, merci de rendre le quotidien un peu moins dur et les journées un peu plus drôles! C'est un plaisir de travailler avec vous.

A mes amis :

Aux Monokinis : Qui a dit loin des yeux loin du cœur ?? Archi Faux. Les monokinis ne craignent clairement pas la distance et on l'a bien prouvé ces dernières années. C'est toujours un grand bonheur de vous retrouver les copines. Tellement de souvenirs et de fous rires avec vous. Andréa, une amitié inconditionnelle, toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments. On en a fait du chemin depuis les tutorats de P1 ! Tu as essayé de me quitter mais tu t'es vite rendue compte de ton erreur et tu es revenue !! Je te promets de me rendre plus disponible cette année. Emilie, tu es et tu resteras un vrai pilier, la copine à qui l'on peut tout confier sans jamais être jugée. Je resterai ta petite Aude et j'espère qu'un jour tu me re-porteras dans un carton car c'est l'une des expériences les plus géniales de ma vie. Manon, ta gentillesse et ta douceur me manquent, je ne désespère pas que vous reveniez dans le sud et me languis ton grand jour !! Marianne, ralala on en a vu des vertes et des pas mûres avec toi, mais qu'est ce que je rigole quand j'y repense. Restes comme tu es, tu seras une maman formidable. A Camille, la force tranquille, et Ambre, l'éternelle baroudeuse, merci pour votre folie douce, Ambre dépêches toi d'aller à Tahiti qu'on vienne te voir. Audrey, tous les bons moments qu'on a passé ensemble restent gravés et je suis très heureuse que tu soies là ce soir.

Aux slibards boys, vous êtes tous des gars supers chouettes, pas seulement parce que vous êtes en couple avec mes amies, mais parce que vous êtes supers pour de vrai. A quand le tatouage SB ??

Anne, un vrai coup de cœur dès notre rencontre. Tu es une fille pleine de vie (trop d'énergie !!) et ça fait du bien car tu rayannes d'ondes positives. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble (un negrito ??)

Hortense, c'est toujours un vrai plaisir de partager des moments avec toi. Merci pour ta gentillesse ton écoute et ton petit grain de folie (Surtout depuis que tu es devenue une rockeuse !). L'été promet d'être fort sympathique !!!

KAAO : Aude, Charles et Alain, merci à tous les 3 de m'avoir replongée dans la musique. Nos soirées répètes sont une réelle bouffée d'oxygène que je ne lâcherai pour rien au monde !!

Benjamin B., mon copain de promo mais surtout d'apéros. Hâte de nous voir galérer ensemble l'année prochaine. On se consolera à l'ancienne au WAAW.

Au groupe Aime Ato, vous êtes tous des gens cool, mais c'est pas parce que je suis vieille qu'il ne faudra plus m'inviter aux soirées hein. Petite dédicace à Catalina, c'est « soupere » d'être avec toi ce semestre.

Aux « agneaux », et tous les copains de sylvain, devenus aussi les miens par extension, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et merci d'être là pour fêter ce point « final » qui n'est qu'en fait qu'un début.

A Geoffroy, merci de m'avoir fait aimer l'hématologie. A chaque fois que j'entends la chanson WATERLOO je pense à toi en me marrant.

A Emeline, que de bons souvenirs de ces 6 mois de neuro onco (qui l'eut cru ?) et c'est en grande partie grâce à toi !!

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui partage mon quotidien, merci !!!

A ma famille

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel et tout l'amour que vous m'apportez depuis ma naissance. Papa, merci de m'avoir communiqué ta passion pour la médecine et ta rigueur. Maman, merci de m'avoir transmis ta sagesse et ton empathie. Vous êtes des personnes formidables et un modèle que j'espère atteindre un jour.

A Julien, le grand frère, je sais que tu seras toujours là pour moi. Je suis très fière de ce que tu es devenu et je suis la plus heureuse des tatas ! A Juliette merci pour le grain de folie que tu ramènes le week-end à la maison.

A Claire, tu es un modèle de réussite pour moi, tu vas toujours jusqu'au bout de tes idées et je suis sûre qu'une fois de plus ça paiera. De plus, tu es la personne qui imite le mieux le velociraptor au monde. Je suis heureuse que tu soies désormais marseillaise et j'ai hâte de passer cet été ensemble ! Philou merci d'avoir rejoint notre famille, j'ai désormais un allier de plus pour m'accompagner aux concerts de rock !

A Julien et Claire, je suis désolée de vous dire que ce soir je serai carrément la petite préférée.

A Pierrette et Joël, merci pour votre gentillesse, c'est toujours un plaisir de vous voir. Spéciale dédicace à Tata, la meilleure des maraines et ma fournisseuse officielle de bijoux, j'en prendrai grand soin. A Michelle et toute ta petite famille, je suis très touchée que vous soyez venus pour ce moment important pour moi, merci ! A Jean Pierre, Marie et Margaux que de bons souvenirs avec vous durant ces étés à Vieilles Maisons. A Gérard et aux cousins Ferrande, vous êtes un peu « différents » mais ça vous va plutôt bien finalement, vivement la prochaine cousinade !

A Michèle, merci pour tous ces incroyables souvenirs en mer. A quand la prochaine sortie sur Marseille ?

A la famille Collignon, notamment à Gérard qui m'a offert mon 1^{er} stéthoscope et Benjamin pour ces souvenirs déglingués en soirée Médecine.

A ma petite Mamie, née dans les hautes terres d'Ecosse, si on est là c'est effectivement grâce à toi.

A Régine et Geneviève, vous êtes formidables et j'ai de la chance de vous avoir.

A Sylvain, merci de faire partie de ma vie et de me rendre heureuse depuis maintenant 8 ans. Tu as toujours été compréhensif et patient face au temps que je passais à travailler et je t'en remercie. Je suis très fière de ce que tu es entrain d'accomplir et je suis convaincue de ta réussite. Pleins de belles choses nous attendent j'en suis sûre et je t'aime toujours comme au 1^{er} jour.

INTRODUCTION.....	5
1 Généralités	5
1.1 Définition.....	5
1.2 Epidémiologie	5
1.3 Survie et facteurs pronostics	6
2 Classification diagnostique.....	9
3 Classification pronostique.....	11
4 Traitement standard de la LAM.....	14
4.1 Traitement de 1ère ligne	14
4.1.1 Sujets éligibles à un traitement intensif	14
4.1.1.1 Chimiothérapie d'induction	14
4.1.1.2 Consolidation	16
4.1.1.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AlloHSC)	16
4.1.2 Sujets âgés non éligibles à un traitement intensif.....	17
4.2 Traitement des rechutes.....	18
5 Une meilleure compréhension de la leucémogénèse au niveau moléculaire ...	20
5.1 Voies de signalisation (59% des cas)	21
5.1.1 Les mutations de <i>FLT3</i>	21
5.1.2 Les mutations de <i>RAS</i>	22
5.1.3 Les mutations de <i>KIT</i>	23
5.2 Méthylation de l'ADN (44%)	23
5.2.1 <i>TET2</i>	24
5.2.2 <i>DNMT3A</i>	24
5.2.3 <i>IDH1 et IDH2</i>	25
5.3 Facteurs de transcription (40%)	26
5.3.1 <i>RUNX1</i>	26
5.3.2 <i>CEBPA</i>	27
5.4 Modification des histones (30%).....	28
5.4.1 <i>ASXL1</i>	28
5.4.2 <i>EZH2</i>	29
5.5 <i>NPM1</i> (27%).....	29
5.6 Suppresseurs de tumeurs (16%).....	30
5.7 Splicéosome (14%)	31

5.8	Cohésine (13%)	31
6	Vers une médecine personnalisée	32
6.1	Concept	32
6.2	Principaux essais de médecine personnalisée en oncologie.....	34
6.3	La médecine personnalisée en hématologie.....	36
6.3.1	L'émergence des thérapies ciblées.....	37
6.3.1.1	Cibles mutationnelles	39
6.3.1.1.1	Les inhibiteurs de FLT3	39
6.3.1.1.1.1	Inhibiteurs de 1ère génération.....	41
6.3.1.1.1.1.1	Sorafénib.....	41
6.3.1.1.1.1.2	Midostaurine	43
6.3.1.1.1.1.3	Sunitinib.....	44
6.3.1.1.1.2	Inhibiteurs de seconde génération	44
6.3.1.1.1.2.1	Quizartinib	44
6.3.1.1.1.2.2	Crénolanib.....	46
6.3.1.1.1.2.3	Giltéritinib	47
6.3.1.1.2	Les inhibiteurs d'IDH	47
6.3.1.1.2.1	Les inhibiteurs d'IDH1.....	48
6.3.1.1.2.2	Les inhibiteurs d'IDH2.....	49
6.3.1.2	Cible non-mutationnelle	51
6.3.1.2.1	La voie de l'apoptose.....	51
6.3.1.2.1.1	Les anti BCL2	51
6.3.1.2.1.2	Les inhibiteurs de MCL-1.....	53
6.3.1.2.2	La voie P53.....	53
6.3.1.2.2.1	Les réactivateurs de P53	54
6.3.1.2.2.2	Les inhibiteurs de MDM2.....	55
6.3.1.2.3	L'épigénétique	55
6.3.1.2.3.1	Inhibiteurs de méthyltransferases de l'ADN	57
6.3.1.2.3.2	Inhibiteurs des histones déacétylases (HDACi)	61
6.3.1.2.3.3	Inhibiteurs des bromodomains	62
6.3.1.2.3.4	Inhibiteurs de DOT1L.....	65
6.3.1.2.3.5	Inhibiteurs de LSD1	65
6.3.1.2.3.6	Les combinaisons	66
6.3.1.2.3.6.1	Hypométhylants et autres thérapies épigénétiques	66
6.3.1.2.3.6.2	Agents épigénétiques et chimiothérapies	68

6.3.1.2.3.6.3	Hypométhylants et autres thérapies ciblées	69
6.3.1.2.3.6.4	Hypométhylants et immunothérapie.....	69
6.3.1.2.4	La voie hedgehog	72
6.3.1.2.4.1	Le vismodegib	73
6.3.1.2.4.2	Le glasdegib	73
6.3.1.2.4.3	Autres inhibiteurs de la voie Hedgehog.....	74
6.3.1.2.5	Les voies de signalisation activées par les RTK.....	74
6.3.1.2.5.1	La voie RAS/RAF/MEK	75
6.3.1.2.5.1.1	Le ciblage direct de RAS	75
6.3.1.2.5.1.2	Le ciblage indirect de RAS via ses effecteurs	76
6.3.1.2.5.2	La voie PI3K/AKT/Mtor.....	77
6.3.1.3	Cible à la surface du blasté : l'immunothérapie.....	77
6.3.1.3.1	Anticorps simples.....	77
6.3.1.3.2	Anticorps bispécifiques	78
6.3.1.3.3	CAR-T cells	79
6.3.1.3.4	Inhibiteurs du check point	79
6.3.1.4	Cible au niveau du micro-environnement	80
6.3.1.4.1	Inhibiteurs de CXCR4/CXCL12	81
6.3.1.4.2	Inhibiteurs E-Selectine.....	82
6.3.2	Apport des tests fonctionnels	82
6.3.2.1	Les tests de drogues ex vivo	83
6.3.2.2	La chimiogénomique.....	85
OBJECTIF DE L'ETUDE	87
MATERIEL ET METHODES	88
1	Caractéristiques des patients:	88
2	Analyses moléculaires.....	88
3	Test de sensibilité aux drogues ex vivo (DRSP)	90
4	Analyses statistiques	93
RESULTATS	94
1	Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	94
2	Faisabilité d'une stratégie de médecine personnalisée en moins de 21 jours...	96
3	Caractéristiques moléculaires	97
3.1	Identification des mutations.....	97
3.2	Identification des mutations actionnables	99

4	Test de sensibilité aux drogues	101
4.1	Variabilité de la réponse aux drogues inter-patients	101
4.2	Variabilité de la réponse aux drogue inter compartiments	103
4.3	Variabilité de l'efficience des drogues.....	104
4.3.1	Les drogues proposées en RCP	104
4.3.2	Le score drogue	106
4.3.3	Classification hiérarchique.....	108
5	Utilisation de la chimiogénomique pour guider le traitement (TTS)	111
6	Réponse et survie	116
7	Associations entre mutation et réponse aux drogues	117
	DISCUSSION	122
	CONCLUSION	127
	LISTE DES ABREVIATIONS	128
	BIBLIOGRAPHIE	130

INTRODUCTION

1 Généralités

1.1 Définition

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale avec blocage de maturation des précurseurs de la lignée myéloïde. Elle est le résultat d'une combinaison d'anomalies génétiques (amplifications, délétions, réarrangements, mutations ponctuelles) affectant à la fois la prolifération, la survie et la différenciation.

1.2 Epidémiologie

Les LAM représentent environ 80% des LA de l'adulte avec 2791 nouveaux cas de LAM en France en 2012, une moyenne d'âge de 70 ans au diagnostic et un sexe ratio quasi équivalent (49.5% d'hommes) (1). Comme dans la plupart des cancers, l'incidence augmente avec l'âge avec un maximum au-delà de 85 ans.

A l'inverse de certains cancers solides, il n'existe pas de facteurs de risque identifiés à l'origine d'une LAM, excepté dans de rares cas : exposition à certains produits chimiques (benzène), rayonnements ionisants, antécédents de chimiothérapies (alkylants), acutisation d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou myéloprolifératif (SMP) ou enfin certaines anomalies génétiques constitutionnelles syndromiques (ex : syndrome de Down) ou non syndromiques (ex: thrombopénie familiale avec mutation germinale de RUNX1).

1.3 Survie et facteurs pronostics

La survie globale s'est peu améliorée depuis les 30 dernières années, avec des taux entre 20 et 25% à 5 ans sur la période 2005-2010 (Figure 1) (2).

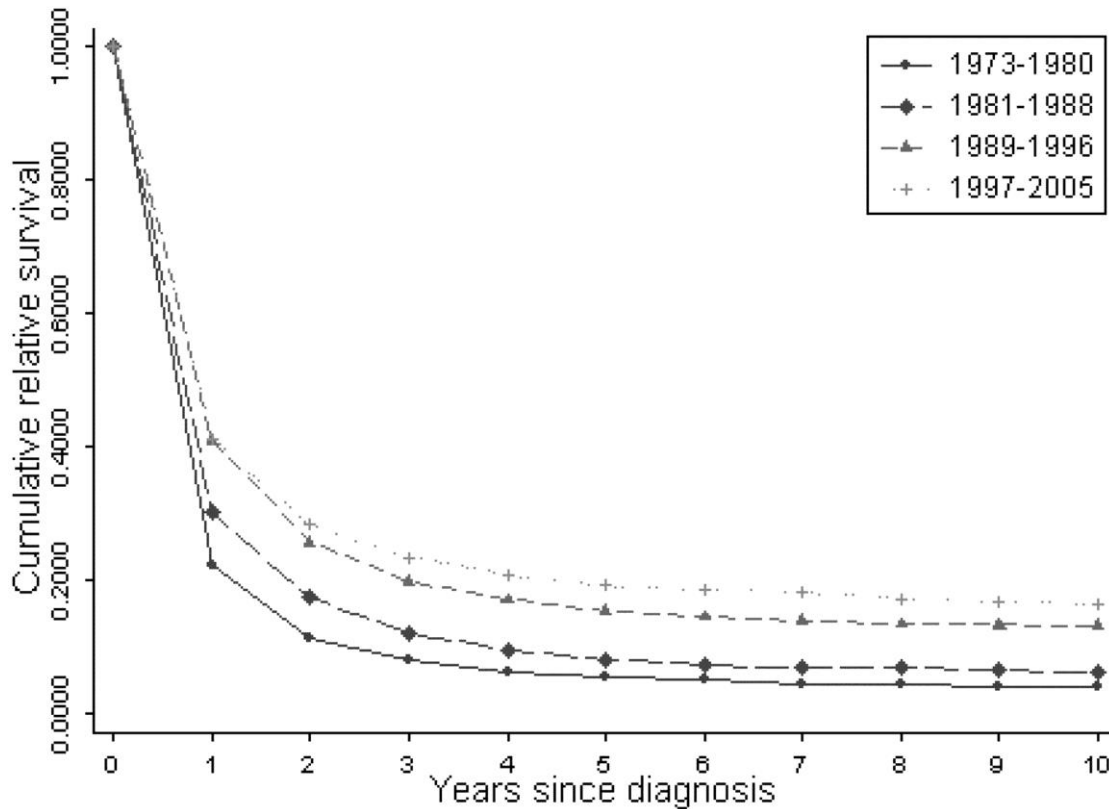


Figure 1: Survie cumulative des patients atteints de LAM en fonction des périodes d'après (3)

De nombreux facteurs influencent le pronostic de la maladie, qu'ils soient liés au patient, à la maladie ou au traitement (4).

- Facteurs liés au patient : l'âge est un facteur indépendant et est de loin le critère pronostic ayant le plus d'impact sur la survie dans les facteurs liés au patient (Figure 2) (5,6). De nombreux facteurs associés contribuent à l'effet délétère de l'âge sur le pronostic de la maladie tels qu'une augmentation des comorbidités et un état général moins bon pouvant être un frein à la réalisation de traitements intensifs. De

même, les caractéristiques biologiques des leucémies semblent se modifier avec l'âge, avec une proportion plus importante de caryotypes et de profils mutationnels défavorables ainsi que de LAM secondaires conférant donc un pronostic plus sombre à cette population. De ce fait, les patients âgés ont un taux de rémission complète plus bas que les sujets jeunes, une mortalité liée au traitement et une résistance aux traitements plus importante(7). La survie globale reste très courte, seulement 6% à 2ans, avec une médiane à 2 mois dans une étude de registre nord-américaine(8). On peut citer également le perfomans status, facteur pronostic indépendant important quel que soit l'âge au même titre que la présence de comorbidités (9–11).

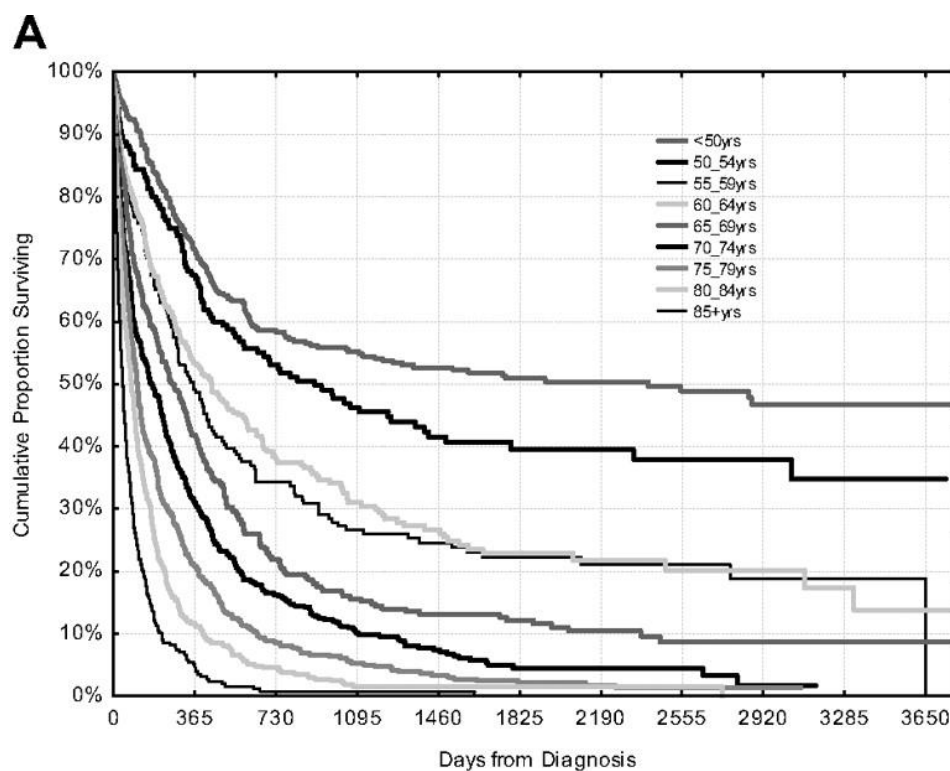


Figure 2 : survie globale en fonction de l'âge, tout traitement confondu selon (12)

- Facteurs liés à la maladie :
 - o Les formes secondaires : Environ 20 à 30% des LAM sont considérées comme secondaire (13,14), c'est-à-dire faisant suite à une hémopathie maligne sous-

jacente (SMD ou SMP) ou à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie antérieure. Elles sont associées à un moins bon pronostic que les LAM de novo, avec des taux de rémission complète et de survie inférieurs (15). Bien que plus fréquentes chez les patients âgés, et associées à des caractéristiques cytogénétiques défavorables, les formes secondaires restent un critère indépendant de mauvais pronostic (16,17).

- La cytogénétique et la biologie moléculaire : ce sont les facteurs pronostics les plus importants dans la LAM et sont à la base de la classification pronostique décrite plus loin.
- La réponse au traitement : La réponse au traitement est un critère pronostic majeur. De manière précoce, la persistance d'une blastose médullaire à J16 post induction est associée à un taux de RC plus faible et une survie plus courte (18). L'obtention d'une RC morphologique (mRC) est définie par la présence de moins de 5% de blastes en post induction et est un facteur prédictif d'une meilleure survie. Cependant, bon nombre de patients en mRC vont quand même rechuter, indiquant que ce critère n'est finalement pas assez sensible. De ce fait depuis plusieurs années se développent des techniques de mesure de la maladie résiduelle via des techniques beaucoup plus sensibles telles que la PCR, la cytométrie en flux ou le NGS afin d'identifier les patients plus à risque de rechuter(19,20).

2 Classification diagnostique

Historiquement, les LAM étaient classées selon la classification internationale Franco-Américano-Britannique (FAB) établie en 1976 en fonction de leur aspect cytologique (morphologie et caractéristiques cytochimiques) ce qui permettait d'une part de distinguer les LAM des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et d'autre part de classer les LAM selon leur degré de différenciation myéloïde ou monocytaire(21,22).

En 1999, l'organisation WHO développait une nouvelle classification qui intégrait des données cytogénétiques et abordait la notion de dysplasie dans les LAM afin d'apporter un caractère pronostic à la classification(23). Aussi le pourcentage de blastes seuil définissant une leucémie aiguë passait de 30% à 20% (à l'exception de certaines LAM à anomalies cytogénétiques récurrentes pour lesquelles le seuil de 20% n'était plus nécessaire au diagnostic).

Grâce aux progrès de la cytogénétique et à une meilleure compréhension des mécanismes de leucémogénèse, cette classification n'a cessé d'évoluer et de s'affiner sur les dernières années (24,25) avec une dernière version publiée en 2016 (Table 1) (26). Celle-ci distingue notamment 4 grandes classes : les leucémies aiguës avec mutations génétiques récurrentes, les leucémies avec anomalies associées aux myélodysplasies (antécédent de SMD, présence d'une dysplasie multilignée ou d'anomalies cytogénétiques de type SMD), les leucémies post chimiothérapies et enfin les LAM ne présentant aucune de ces caractéristiques (NOS).

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Table 1 : Classification WHO 2016

3 Classification pronostique

La stratification pronostique actuelle des LAM repose sur l'identification d'anomalies caryotypiques et moléculaires mettant en évidence des entités clinico-biologiques distinctes en termes d'obtention de réponse complète et de survie(27–29). Ainsi certaines anomalies génétiques récurrentes telles que la t(15,17), la t(8,21) ou l'inv(16) confère un bon pronostic alors que d'autres telles que l'inv(3), les monosomies ou délétions du chromosome 5 et 7 et les caryotypes complexes et monosomaux sont de très mauvais pronostic avec des survies extrêmement faibles (Figure 3). Ainsi, les anomalies cytogénétiques sont regroupées en 3 groupes conférant une survie plus ou moins bonne : cytogénétique favorable, intermédiaire et défavorable. La catégorie des caryotypes intermédiaires représentent environ 50% des patients, et 25% pour les catégories favorables et défavorables.

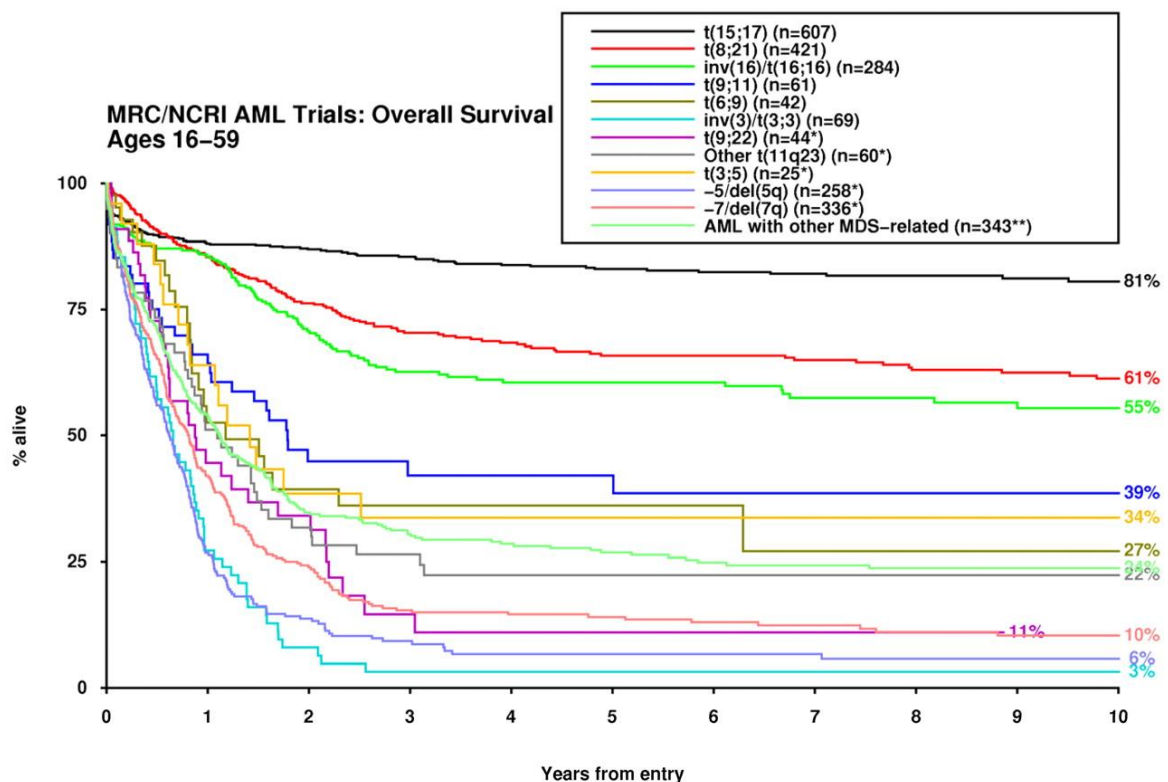


Figure 3 : Survie globale en fonction des anomalies cytogénétique d'après (27).

Bien que la stratification via la cytogénétique ait permis l'individualisation de groupes de pronostic différent, l'hétérogénéité au sein d'une même classe restait assez importante notamment dans le groupe à cytogénétique intermédiaire qui présentait des taux de réponse très variable (30). En 2010 et grâce aux progrès de la génomique, voit le jour une nouvelle classification à visée pronostique, la classification de l'ELN (31) incluant les principales translocations ainsi que 3 mutations (*NPM1*, *FLT3* et *CEBPA*) et divise les patients en 3 sous-groupes de pronostic différent : favorable, intermédiaire et défavorable. Celle-ci est complétée en 2017 (Table 2) avec notamment l'adjonction de 3 nouvelles mutations dans le groupe défavorable : *ASXL1*, *RUNX1*, et *TP53* et la prise en compte du ratio allélique de *FLT3* permettant entre autres de reclasser les *NPM1+/FLT3* low ratio dans le groupe favorable(32). Ainsi, l'apport de la biologie moléculaire permet d'affiner la classification pronostique en reclassant certains patients à caryotype intermédiaire en ELN favorable et défavorable selon leur statut mutationnel. Cette classification a également un intérêt décisionnel, car elle permet de définir les sous-groupes devant bénéficier d'une allogreffe en 1^{ère} rémission complète (33).

Risk Category	Genetic Abnormality
Favourable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> low* Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> high* Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> low* (w/o adverse risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ** Cytogenetic abnormalities not classified as favourable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i> , <i>MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,# monosomal karyotype++ Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> high* Mutated <i>RUNX1</i> *** Mutated <i>ASXL1</i> *** Mutated <i>TP53</i> +

*Low, low allelic ratio (<0.5); high, high allelic ratio (>0.5); as determined by GeneScan analysis. **The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations. #Three or more unrelated chromosome abnormalities in the absence of one of the World Health Organization-designated recurring translocations or inversions, i.e., t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with *BCR-ABL1*. ++Defined by the presence of one single monosomy (excluding loss of X or Y) in association with at least one additional monosomy or structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).* ***These markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favourable-risk AML subtypes. +TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.⁵⁻⁷

Tableau 2 : classification de l'ELN

4 Traitement standard de la LAM

L'approche générale du traitement des LAM a peu changé depuis de nombreuses années. Le choix du traitement de 1^{ere} ligne prend en compte l'âge physiologique du patient, son état général et ses comorbidités.

4.1 Traitement de 1^{ère} ligne

4.1.1 Sujets éligibles à un traitement intensif

4.1.1.1 Chimiothérapie d'induction

Le schéma de l'induction est resté globalement le même depuis 30ans si ce n'est quelques adaptations de doses. Actuellement en France, le schéma suivi pour les patients jeunes est celui du protocole BIG-1 qui randomise 3 jours d'anthracyclines (fortes doses d'idarubicine à 9 mg/m²/j pendant 5 jours (dose totale 45mg/m²) ou daunorubicine à 90 mg/m²/j pendant 3 jours) associés à 7 jours d'aracytine (100 à 200 mg/m²) en perfusion continue. Le schéma « 3+7 » permet d'obtenir des taux de RC dans 60 à 80% chez les patients les plus jeunes et 40 à 60% de RC chez les patients plus âgés(34,35). La dose de daunorubicine est passée de 45 mg/m² à 90 mg/m² devant l'augmentation significative des taux de RC et de la survie globale sans augmentation de la toxicité (36,37). En 2018, l'essai SAL-DaunoDouble était le 1^{er} essai randomisé à démontrer que la daunorubicine à 60mg/m² faisait aussi bien qu'à 90mg/m², et actuellement de nombreux centres en France utilisent cette dose en induction(38).

L'idarubicine est la deuxième anthracycline utilisée dans le traitement d'induction des LAM et présente plusieurs avantages comparés à la daunorubicine : plus lipophile avec une meilleure distribution intracellulaire, plus faible sensibilité aux molécules MDR

(*MultiDrug Resistance*), plus forte liaison à l'ADN résultant en une activité cytotoxique dix fois supérieure et enfin demi-vie beaucoup plus longue (39,40). Globalement, l'idarubicine a montré sa supériorité par rapport à la daunorubicine dans plusieurs essais randomisés(41,42) avec un avantage supplémentaire dans le groupe à cytogénétique intermédiaire et chez les patients âgés (43–45).

Chez les patients âgés mais éligibles à une induction, il est donc plutôt utilisé la combinaison idarubicine + aracytine à doses adaptées selon le protocole LAMSA07 (idarubine 8mg/m² sur 5 jours et aracytine 100mg/m²).

Trois nouvelles drogues ont été récemment approuvées dans la stratégie d'induction :

- Le gemtuzumab ozogamycin (GO) est un anti CD33 couplé à un dérivé cytotoxique de la calichéamycine a désormais l'AMM en induction car des essais randomisés ont mis en évidence un bénéfice à son utilisation à doses fractionnées en association avec la chimiothérapie d'induction (46) notamment pour les LAM CBF (47).
- Les patients ayant une LAM secondaire aux traitements ou une LAM MRC bénéficient d'un traitement d'induction par CPX-351 qui est une forme liposomale de daunorubicine et aracytine et qui a démontré sa supériorité dans ce groupe dans un essai randomisé de phase III avec un gain en survie globale (9.6 vs 6 mois pour le 3+7 standard)(48).
- Enfin, depuis 2017 et pour les LAM *FLT3-ITD* et/ou muté, la midostaurine 100mg/jour en deux prises est ajoutée à l'induction selon le schéma de l'étude RATIFY(49) (Voir plus bas chapitre Médecine personnalisée).

4.1.1.2 Consolidation

Depuis les années 90, elle reposait sur l'administration de cytarabine à fortes doses (HDAC 2 à 3 gr/m² toutes les 12 heures pendant trois jours), en cures répétées trois ou quatre fois, sur la base d'une étude du CALGB(50). Cependant, cette étude comparait des hautes doses de cytarabine à des doses de 200 et 400 mg/m². Des études plus récentes se sont intéressées à déterminer la dose et le nombre de cures nécessaires pour une efficacité optimale et une toxicité limitée (51–53) et l'intérêt des consolidations multi-agents(54,55).

Ces études se sont accordées sur l'absence de supériorité des hautes doses de cytarabine par rapport aux doses intermédiaires, l'absence de supériorité du bras multi agents versus cytarabine en monothérapie sauf dans le groupe défavorable et préconisent la réalisation de 2 à 4 cures de cytarabine en l'absence d'allogreffe.

Pour les patients âgés éligibles à une induction, les consolidations seront décidées en fonction du statut mutationnel. Il sera préféré 3 consolidations avec aracytine doses intermédiaires chez les patients *NPM1* ou *CEBPA* mutés et plutôt 2 consolidations à base d'anthracyclines et aracytine chez les *NPM1* non mutés (1+5).

Enfin depuis 2017 et pour les LAM *FLT3-ITD* et/ou muté, la midostaurine 100mg/jour en deux prises est ajoutée aux consolidations selon le schéma de l'étude RATIFY(49).

Pour les LAM MRC, une consolidation avec CPX-351 est recommandée.

4.1.1.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AlloHSC)

L'indication d'alloHSC en RC1 fait également l'objet d'une étude dans le protocole BIG1 et repose 1) sur le statut du patient au sein de la classification ELN ; 2) la réponse au traitement et notamment l'évaluation de la MRD en post consolidation 1 quand cela est

possible ; 3) le risque associé à la greffe évalué entre autre par le score de Sorror et le type de donneur disponible.

Ainsi l'attitude actuelle consiste à proposer une alloCSH dès que possible après la 1^{ère} consolidation aux:

- Patients du groupe défavorable, à partir de tout type de donneur et sources de CSH alternatives, car elle représente à l'heure actuelle la seule option curative (56,57). Malgré cela, le pronostic de ces patients même en post greffe reste sombre et leur survie ne dépasse pas 25% (42,58)
- Patients du groupe intermédiaire, quand un donneur 10/10 est disponible, sauf les patients *NPM1* mutés qui auront une diminution de MRD2 d'au moins 4log et qui de ce fait passeront dans le groupe favorable sans indication de greffe.
- Patients du groupe favorable n'ayant pas obtenu une RC après la 1^{ère} cure d'induction, ou patients *NPM1* dont la diminution de MRD sera <4log en post consolidation 1 et qui de ce fait passent en groupe intermédiaire avec indication de greffe.

4.1.2 Sujets âgés non éligibles à un traitement intensif

Pour les patients non éligibles à un traitement intensif, la priorité sera à l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

Peu d'autres options s'offrent à cette population (Figure 4) avec la possibilité de bénéficier d'agents hypométhylants comme azacitidine chez les patients ayant moins de 30% de blastes (voir plus bas partie sur agents hypométhylants), de l'aracytine sous cutanée ou enfin en cas de fortes comorbidités ou d'un âge très élevé, de simples soins de support.

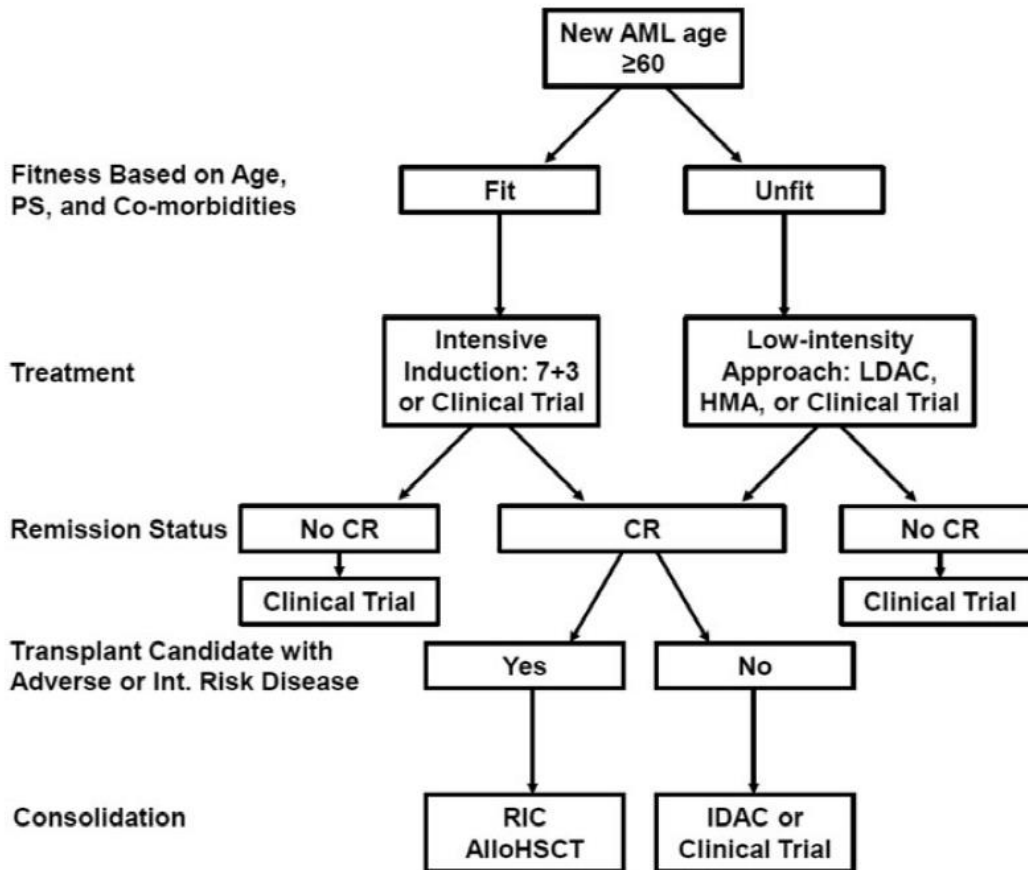


Figure 4 : Options thérapeutiques chez les patients de plus de 60 ans d'après (59)

4.2 Traitement des rechutes

Il n'y a actuellement pas de recommandations pour le traitement des rechutes.

Le choix de la thérapeutique prendra en compte l'intervalle libre entre la dernière RC et la rechute, l'état général du patient mais aussi le nombre de rechutes antérieures. Les patients éligibles à un traitement intensif avec une durée de RC >2ans pourront être réinduits en l'absence de caryotype défavorable. Ceux avec un caryotype défavorable pourront bénéficier d'azacitidine. Une allogreffe devra être proposé si une RC2 est obtenue en fonction de l'état général du patient.

Ce groupe de patients présente un pronostic sombre et ce d'autant plus que l'on dispose de peu d'options thérapeutiques valables d'où l'importance d'inclure ces patients dans des essais cliniques.

Au total, les options thérapeutiques sont limitées pour les patients non éligibles à un traitement intensif et pour les patients en rechute avec des résultats peu satisfaisants en termes de survie. Ces dernières années de nombreuses nouvelles molécules sont apparues dans le paysage thérapeutique de la LAM, mais peu encore ont obtenues une AMM dans le contexte R/R, on peut citer la vosaroxine avec l'étude VALOR et le quizartinib avec l'étude QUANTUM-R qui entraînaient un avantage en survie (60,61) (détails dans la partie émergence des thérapies ciblées). Ceci implique de poursuivre les efforts pour développer de nouveaux traitements, notamment via l'identification de cibles moléculaires afin de personnaliser les traitements.

5 Une meilleure compréhension de la leucémogénèse au niveau moléculaire

En 2004, Gilliland et al. proposait un modèle de leucémogénèse impliquant la coopération d'une altération conférant un avantage prolifératif (événement de classe I) et d'une altération induisant un blocage de différenciation (événement de classe II) (62). En 2013, Le Cancer Genome Atlas fournissait pour la 1ère fois une étude de grande ampleur du génome dans la LAM à l'aide de séquençage à haut débit chez 200 patients (63) et permettait d'enrichir cette classification avec l'identification de 8 catégories fonctionnelles de gènes (Figure 5) (35).

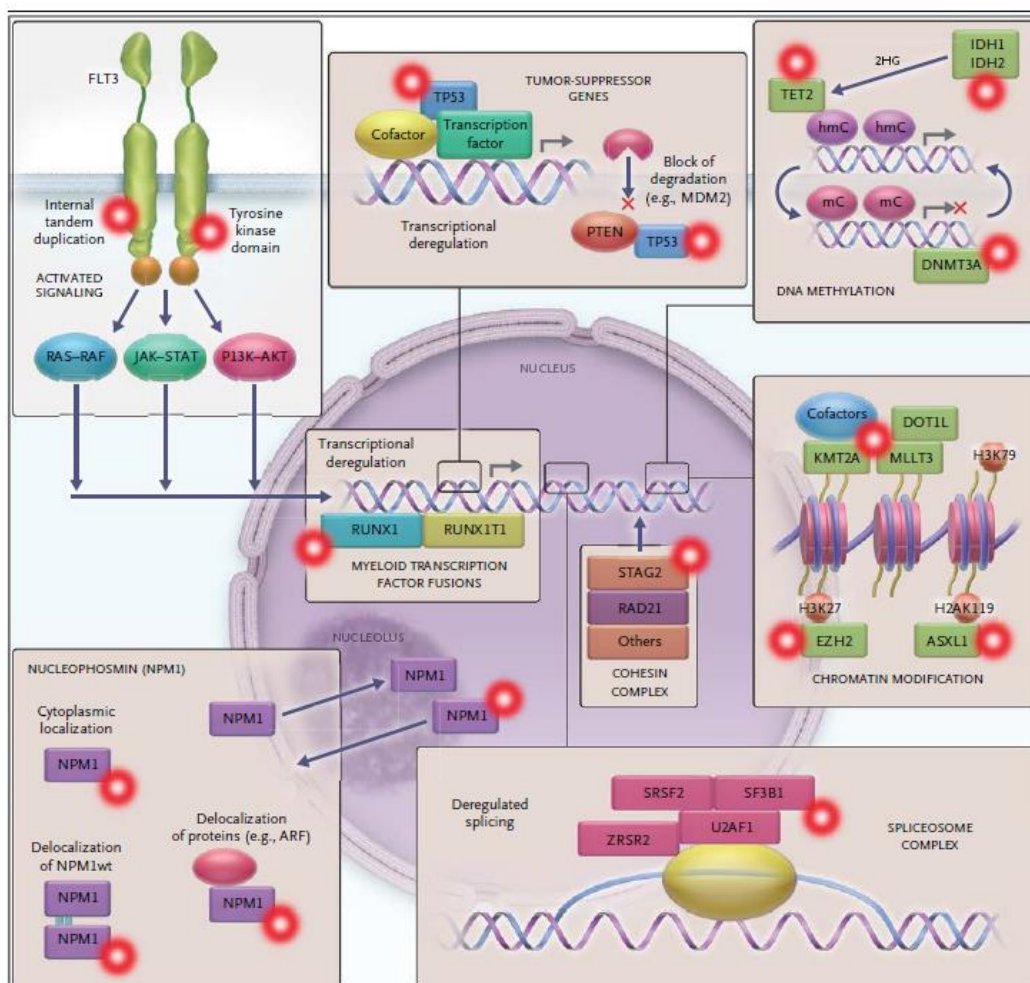


Figure 5 : Représentation des 8 classes fonctionnelles de gènes d'après (35)

Ces avancées dans la compréhension de la leucémogénèse sont d'autant plus importantes qu'elles permettent d'identifier des altérations moléculaires qui peuvent être ciblées par des traitements spécifiques.

5.1 Voies de signalisation (59% des cas)

Ces mutations affectant les voies de signalisation sont les plus fréquentes et affectent notamment les gènes codant des récepteurs à activité tyrosine kinase de classe III, tels que KIT ou FLT3, ainsi que des protéines intracellulaires intervenant dans la transduction du signal (RAS, PTPN11, JAK2). Elles impliquent généralement des acides aminés conservés (hotspots mutationnels) conférant un gain de prolifération et/ou de survie des cellules leucémiques (anomalies de classe I) via l'activation constitutive des voies de signalisation RAS-RAF, JAK-STAT et PI3K-AKT. Certaines voies impliquées dans le métabolisme, la survie et la prolifération peuvent être suractivées au détriment des voies de contrôle de la prolifération ou de la survie, telle que la régulation de certains gènes pro-apoptotiques ou suppresseurs de tumeurs. Elles sont intéressantes car potentiellement ciblables par des thérapies.

5.1.1 Les mutations de *FLT3*

Le gène *FLT3* (FMS-like tyrosine kinase 3) localisé en 13q12 code pour un récepteur de type tyrosine kinase de classe III. *FLT3* est normalement exprimé par les progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes et son expression diminue avec la différenciation. *FLT3* joue un rôle important dans la prolifération, la survie et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques multipotents et son expression est augmentée dans les blastes myéloïdes(64). L'anomalie la plus fréquente, décrite pour la 1^{ère} fois en 1996 (65), est une duplication en tandem (*FLT3-ITD*) de 3 à plus de 400 acides aminés localisés dans les exons

14 et 15 codant pour le domaine juxta-membranaire. Cette anomalie est retrouvée dans 20 à 30% des LAM majoritairement dans le groupe à cytogénétique normal (66,67). La deuxième est une mutation ponctuelle (*FLT3-TKD*) non sens, dans l'exon 20 au sein de la boucle d'activation du domaine tyrosine kinase (codon D835 et I836 essentiellement) (68), présente dans 5 à 10% des LAM. *FLT3-ITD* et *FLT3-TKD* sont rarement associées. Ces mutations vont entraîner dans la cellule leucémique une phosphorylation constitutive du récepteur et une activation des voies de signalisation en aval notamment des voies Pi3K/AKT et JAK2/STAT5, provoquant une augmentation de la survie et de la prolifération des cellules blastiques. Les mutations de *FLT3* sont plus fréquemment retrouvées dans les LAM de novo, les LAM à caryotype normal et dans les t(15;17) pour *FLT3-ITD*. La présence de *FLT3-ITD* est un facteur pronostique péjoratif sur la survie sans impact sur l'obtention d'une RC (69). Par ailleurs le ratio *FLT3-ITD/FLT3-WT* ainsi que la longueur de l'ITD et le site de l'insertion de l'ITD sont des facteurs pronostic (70–72). En revanche, l'impact sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) clairement établi pour le sujet jeune n'est pas retrouvé chez le sujet âgé (73).

5.1.2 Les mutations de *RAS*

Les protéines *RAS* (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*) sont des petites GTPases impliquées dans la transduction du signal de récepteurs membranaires tels que *FLT3* ou *KIT* et dans l'activation de nombreuses voies de signalisation, contrôlant la transcription, le cycle cellulaire, la survie, la migration, et la prolifération cellulaire mais aussi l'endocytose. Du fait de son implication fréquente dans les cancers (30%), on parle d'«oncogène *RAS*». Les mutations des gènes *NRAS* et *KRAS* sont présentes dans environ 15% et 5% des LAM, respectivement. Elles sont fréquemment associées aux LAM avec inv(16)/t(16;16) ou avec inv(3)/t(3;3). Ces mutations ponctuelles (principalement sur les codons G12, G13 ou Q61) entraînent une perte de

l'activité GTPasique intrinsèque, provoquant ainsi une activation constitutive de la protéine et de la voie de signalisation d'aval (RAF, MAP kinase, ERK) (74). A noter, la perte ou mutation de *NF1* (Ras GAP) retrouvée dans 5% des LAM, conduit également à une activation de la voie RAS. Leur impact sur la survie n'est pas encore formellement élucidé(75).

5.1.3 Les mutations de KIT

Le gène *KIT* localisé en 4q12 code pour un récepteur tyrosine kinase de type III dont le ligand est le stem cell factor (SCF), impliqué dans l'activation des voies de signalisation induisant la prolifération, la différenciation, la migration et la survie cellulaire. L'activation constitutive du récepteur peut être due à plusieurs types de mutations (insertion in-frame, duplication interne en tandem ou mutation ponctuelle faux sens). La plus fréquente est la mutation D816V, intéressant le domaine tyrosine kinase. Les mutations de *KIT* sont rares dans l'ensemble des LAM, mais sont particulièrement représentées dans le sous-groupe des LAM CBF (20-30% des cas(76)) et peuvent être ciblées par une thérapeutique spécifique (dasatinib).

5.2 Méthylation de l'ADN (44%)

Ces mutations agissent en modifiant l'état de méthylation de l'ADN, en ayant pour conséquence un aspect hyperméthylé de certains îlots CpG et une répression transcriptionnelle notamment au niveau des gènes suppresseurs de tumeur. Elles incluent les mutations des gènes *DNMT3A* et *TET2* codant respectivement pour une DNA méthyltransférase et une dioxygénase alpha-cétoglutarate-dépendante intervenant dans la méthylation et la déméthylation des cytosines mais aussi les mutations des gènes codant les isocitrate déshydrogénases *IDH1* et *IDH2*.

5.2.1 *TET2*

Le gène *TET2*, situé en 4q24, code pour une hydroxylase qui intervient dans le processus de déméthylation de l'ADN actif qui se termine par le remplacement par une cytosine non méthylée. *TET2* est capable d'initier ce processus en hydroxylant les 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosines (5-hmC) (77). Les mutations de *TET2*, décrites dans diverses hémopathies myéloïdes et présentes dans 15 à 25% des LAM, sont le plus souvent des insertions ou des délétions de petite taille ou des mutations ponctuelles non-sens ou faux-sens, aboutissant à une perte de fonction de la protéine (78). Elles sont retrouvées dans les CSH multipotentes. et surviennent précocement dans le développement des hémopathies. Elles sont plus souvent retrouvées dans les LAM à caryotype normal et sont associées aux mutations de *NPM1* et mutuellement exclusive des mutations d'IDH. Bien que controversé, leur pronostic semble péjoratif (79–82). Dans une étude récente, Cedena et al. ont démontré que la présence d'une mutation de *TET2* pouvait être un marqueur de réponse à l'azacitidine(83).

5.2.2 *DNMT3A*

Le gène *DNMT3A* est localisé en 2p23 et code pour une DNA méthyltransférase qui catalyse l'addition d'un groupement méthyl en position 5 de la cytosine (5-méthylcytosine) à l'origine d'une méthylation de novo de l'ADN, jouant ainsi un rôle essentiel dans la différenciation des CSH. Les mutations de *DNMT3A*, découvertes en 2010, intéressent pour la plupart le domaine portant l'activité méthyltransférase, notamment l'exon 23 au niveau du codon R882. Elles sont responsables d'une diminution de l'activité catalytique de la protéine et d'une hypométhylation de certaines régions de l'ADN (84). Les mutations de *DNMT3A* sont retrouvées dans environ 20% des LAM de l'adulte, notamment dans les

formes à différenciation monocyttaire et les LAM avec mutations de *NPM1* et de *FLT3(63)*. Il semblerait qu'elles soient associées à un pronostic péjoratif (85).

5.2.3 *IDH1 et IDH2*

Les gènes *IDH1* en 2q33 et *IDH2* en 15q26 codent respectivement pour les enzymes isocitrate deshydrogénase 1 et 2 qui convertissent l'isocitrate en alpha-cétoglutarate. Dans les LAM, leurs mutations intéressent le codon R132 d'*IDH1* et les codons R140 et R172 d'*IDH2* et modifient l'activité enzymatique d'*IDH1/2*, leur conférant la capacité de réduire l'alpha-cétoglutarate en 2-hydroxyglutarate (2HG). L'accumulation excessive de 2-HG conduit à l'inhibition des enzymes dépendantes des dioxygénases comme les protéines TET et Jumonji qui sont responsables de la déméthylation de l'ADN et des histones, respectivement, dont les conséquences entraînent une altération épigénétique et une différenciation cellulaire altérée (86). Au sein des LAM, la fréquence des mutations d'*IDH1/2* est de 15-20% et augmente avec l'âge en particulier la *IDH2 R140*. Elles sont plus fréquentes chez les patients ayant un caryotype normal. Le spectre mutationnel associé est différent : mutations de *DNMT3A* et *NPM1* avec *IDH1* et *IDH2 R140* ; *ASXL1*, *SRSF2*, *RUNX1*, *STAG2* avec *IDH2 172* (87). *IDH2 R140Q* mutation est plus fréquente (75%–80%) que *IDH2 R172K* (20%).

Dans les hémopathies myéloïdes, elles sont considérées comme événement initiateur dans 19% des cas pour *IDH1* et 34% avec *IDH2*. Les mutations d' *IDH1* semblent être impliquées dans les premiers stades de LAM de novo, tout comme *NPM1*, *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1* (88). En revanche, une publication récente de l'ASH sur plus de 6000 patients avec LAM retrouvait 16% de mutations d'*IDH* d'apparition secondaire. Dans cette étude, les mutations initiatrices étaient associées avec *DNMT3A*, *SRSF2*, *NPM1*, *ASXL1* et *RUNX1* alors que les mutations d'*IDH* secondaires étaient associées à *TP53* et *FLT-3-ITD* (89).

L'impact pronostic des mutations d'IDH reste controversé et les résultats des études sont souvent contradictoires, notamment pour *IDH2*, car elles analysent souvent ensemble *IDH2 R140* et *R172* qui ont un impact pronostic différent. Globalement, il semble que la *R140Q* associée à *NPM1* ait un impact pronostic positif et que la *R172* est de moins bon pronostic (37,90). Il semblerait également qu'un niveau élevé de 2HG soit de mauvais pronostic (91).

Les mutations *IDH1* et *2* sont une cible thérapeutique importante dont les caractéristiques seront développées plus loin.

5.3 Facteurs de transcription (40%)

Ces anomalies incluent les mutations et réarrangements (fusions) affectant des facteurs de transcription clés de l'hématopoïèse. Elles sont associées à une dérégulation transcriptionnelle et un blocage de différenciation (anomalies de classe II) (92). On y retrouve les mutations des gènes codant pour les facteurs de transcription *RUNX1* ou *CEBPA* ainsi que les réarrangements du core binding factor (fusions *RUNX1-RUNX1T1* et *CBFB-MYH11*) ou de *RARA*, lesquels définissent des entités clinicobiologiques de LAM selon la classification OMS.

5.3.1 *RUNX1*

Le gène *RUNX1* est localisé en 21q22 et code pour la sous-unité alpha du CBF qui va s'associer à la sous-unité bêta pour former le complexe transcriptionnel CBF, lui-même jouant un rôle majeur dans la régulation de l'hématopoïèse. Les mutations somatiques ponctuelles de *RUNX1*, et plus rarement les délétions, ont été rapportées pour la première

fois en 1999 dans les LAM par Motomi Osato et al, soit 8 ans après la première mise en évidence de *RUNX1* comme partenaire de translocation (93) et se rencontrent dans 5 à 10% des LAM. Elles sont de 2 types : les mutations faux-sens essentiellement dans le domaine Runt (exons 3 à 5) interférant avec la liaison à l'ADN et les mutations non-sens et frameshift conduisant à la formation d'une protéine tronquée. Leur incidence augmente avec l'âge, elles sont associées à *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH2* et *KMT2A* et avec les formes secondaires post SMD. Elles sont prédictives d'une résistance à la chimiothérapie d'induction et d'une moins bonne survie et font désormais partie de la classification ELN (35).

5.3.2 CEBPA

Le gène *CEBPA* (CCAAT/enhancer-binding protein) est localisé en 19q13.1, et appartient à une famille impliquée dans la balance entre prolifération et différenciation terminale. Il code pour un facteur de transcription particulièrement exprimé par les précurseurs myélo-monocytaires qui joue un rôle essentiel à l'engagement dans la lignée granuleuse et pour la différenciation terminale des polynucléaires neutrophiles par une régulation de *c-Myc* et une action synergique de PU-1 (94). Les mutations de *CEBPA* peuvent être divisées en 2 catégories: une mutation N-terminale conduisant à une forme tronquée de 30 kDa qui exerce un effet dominant négatif sur l'isoforme active de 42 kDa; et une mutation en C-terminale qui entraîne une altération de l'adhésion à l'ADN ou de la dimérisation. Certains patients présentent des mutations isolées mono-alléliques, d'autres des mutations multiples, bi-alléliques ou sur le même allèle. Les mutations de *CEBPA* sont observées dans environ 10 % des LAM et retrouvées essentiellement dans les LAM à caryotype normal. Il est maintenant confirmé que seules les mutations bi-alléliques de *CEBPA* confère un pronostic favorable (95,96). Les mutations de *CEBPA* semblent de

fréquence identique chez les patients âgés (97) mais l'impact pronostique n'a pas été exploré à ce jour dans cette population.

5.4 Modification des histones (30%)

Ces anomalies incluent notamment les mutations des gènes *ASXL1* et *EZH2* (codant des membres du polycomb repressive complex 2) responsables de la perturbation des modifications post traductionnelles des histones, en particulier via un défaut de méthylation du résidu K27 de l'histone H3 (H3K27).

5.4.1 ASXL1

Le gène *ASXL1*, situé en 20q11, est impliqué dans les modifications post-traductionnelles des histones, notamment en régulant la désubiquitination de la 28 lysine 119 de l'histone H2A et la tri-méthylation de la lysine 27 de l'histone 3 (H3K27me3, via *EZH2*, effecteur du complexe polycomb répressif 2, PRC2) (98). Les mutations d'*ASXL1*, situées dans l'exon 12, sont retrouvées dans 5 à 10% des LAM et sont majoritairement de type non-sens avec ou sans décalage du cadre de lecture, aboutissant à la formation d'une protéine dont l'extrémité C-terminale est tronquée, la plus fréquente étant la mutation c.1934dupG; p.G646Wfsx12. Il en résulte une perte du domaine PHD (« plant homeo domain ») nécessaire à la liaison à l'ADN et à la reconnaissance de lysines méthylées. Ces mutations empêchent le recrutement et la stabilisation du complexe PRC2, s'accompagnant ainsi d'une diminution globale des marques répressives H3K27me3, notamment au niveau des gènes de la famille *HOX* (*HOXA*) qui seront exprimés de manière aberrante(99). De façon similaire, les mutations d'*ASXL1* semblent entraîner une surexpression de certains miRNA, notamment miR-125a, impliqué dans la régulation des précurseurs hématopoïétiques. Enfin, grâce à des modèles de coopérations avec les mutations de *NRAS*, il a été montré que les mutations

d'*ASXL1* participent à l'apparition de dysplasie et à la transformation leucémique sur un terrain de syndrome myéloprolifératif engendré par des mutations de *NRAS* (100).

La présence de mutations d'*ASXL1* semble corrélée à celle de mutations de *RUNX1* ainsi qu'aux formes sauvages de *NPM1* et de *FLT3*. Enfin, elles sont associées à un pronostic péjoratif au sein des hémopathies myéloïdes et apparaissent dans la classification ELN.

5.4.2 *EZH2*

EZH2 localisé sur le chromosome 7q code pour une méthyltransférase H3K27 membre du PRC2, qui régule la transcription via des modifications du nucléosome, un remodelage de la chromatine et des interactions avec les autres facteurs de transcription. *EZH2* a une fonction double à la fois d'oncogène et de suppresseur de tumeur. En effet, les mutations à l'origine d'un gain de fonction sont plutôt retrouvées dans les pathologies lymphoïdes alors qu'il s'agira d'une perte de fonction dans les pathologies myéloïdes (perte de la triméthylation de H3K37). Les mutations sont plutôt rares dans la LAM (0 à 2%).

5.5 *NPM1* (27%)

Le gène *NPM1* localisé en 5q35 code pour une phosphoprotéine nucléocytoplasmique multifonctionnelle qui intervient dans la synthèse du ribosome, la réparation de l'ADN, la régulation transcriptionnelle, le remodelage de la chromatine ou encore le maintien de la stabilité de gènes suppresseur de tumeurs tels *P53* et *P14-ARF* (101). Les mutations de *NPM1* sont toujours hétérozygotes avec dans plus de 95% des cas une insertion de 4 paires de bases et se traduisent par la création d'un signal d'export nucléaire conduisant à sa délocalisation cytoplasmique et la perte de ses fonctions nucléolaires. Les mutations de *NPM1* définissent une entité clinico-biologique de LAM selon la classification OMS et sont retrouvées dans 30% des LAM de l'adulte et dans environ 50% des LAM à caryotype normal.

Les LAM avec mutation *NPM1* ont une expression faible ou absente du CD34 à la surface des blastes(101). Elles sont associées aux mutations de *FLT3 ITD* dans 40% des cas(102). Le statut *NPM1+/FLT3-ITD-* est un facteur pronostique favorable et indépendant en terme de survie chez les patients présentant une LAM à caryotype normal (103–105), et c'est également le cas des *NPM1/FLT3 low ratio* (32). Les mutations de *NPM1* sont stables au cours de l'évolution de la maladie et permettent le suivi de la maladie résiduelle par PCR quantitative (106,107).

5.6 Suppresseurs de tumeurs (16%)

Cette catégorie inclut le gène *TP53*, localisé en 17p13 qui code pour un facteur de transcription qui régule l'expression de gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose (108). La perte de fonction de *TP53* induit une instabilité génomique, associée à une inhibition de l'apoptose et à une dérégulation du cycle cellulaire, malgré la présence de lésions de l'ADN. Dans les LAM, les mutations de *TP53* sont des délétions parfois doubles, ou des mutations ponctuelles du gène, souvent bi-alléliques, avec soit une mutation sur chaque allèle, soit une mutation associée à une délétion sur l'autre allèle. Les mutations intéressent le plus souvent le domaine de liaison à l'ADN, de l'exon 4 à 8. Les altérations de *TP53* sont plus souvent retrouvées chez les patients âgés, atteints de LAM à caryotype complexe, notamment les complexes monosomaux avec perte d'un chromosome 5 (ou délétion 5q) et 7 mais aussi les LAM secondaires et sont associées à un pronostic péjoratif, indépendamment de la complexité du caryotype (taux de réponse entre 28%–42% et survie médiane entre 5–9 mois) (109,110).

5.7 Splicéosome (14%)

Les mutations des gènes du splicéosome (*SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*) sont associées à des anomalies d'épissage des ARN pré-messagers. De manière intéressante, il a été montré que les mutations de *SRSF2* entraînaient un défaut d'épissage de l'ARN d'*EZH2* et de *BCOR* conduisant à leur dégradation rapide et une altération de la différenciation cellulaire.

5.8 Cohésine (13%)

Le complexe multiprotéique de la cohésine (*SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *STAG2*) intervient dans la ségrégation des chromosomes au cours de la division cellulaire, la réparation de l'ADN et la régulation transcriptionnelle. Des travaux récents ont montré que les mutations de la cohésine entraînaient un blocage de maturation et une augmentation de l'accessibilité de la chromatine au niveau des sites de liaison de facteurs de transcription clés de l'hématopoïèse.

6 Vers une médecine personnalisée

6.1 Concept

Le concept de médecine personnalisée naît dans les années 2000 et est une conséquence directe des progrès accomplis dans la compréhension du mécanisme des tumeurs en général. *Letai* la définit comme une « manière d'associer un patient à un traitement qui sera le meilleur pour lui via n'importe quelle méthode »(111). Grâce à de nouveaux outils et notamment le développement du séquençage à haut débit et de la bio-informatique, la communauté scientifique et médicale mesure l'importance de l'hétérogénéité tumorale inter-individus et s'interroge sur le bienfondé de l'approche « one size fits all ». Plus qu'une médecine personnalisée, on peut parler d'une médecine de précision, qui permet d'appliquer pour un patient donné un traitement qui lui est propre, en fonction des caractéristiques de sa maladie et notamment de son profil mutationnel. En effet, les cellules normales donnent naissance à des cellules cancéreuses via l'acquisition de mutations successives qui peuvent être ciblées par des agents spécifiques. Un des exemples les plus marquants de cette approche reste le développement des inhibiteurs des tyrosines kinases ciblant le BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique et qui a permis la restauration d'une survie quasiment équivalente à celle de la population générale (112). D'autres exemples en oncologie solide se sont soldés par une réussite comme le trastuzumab dans les cancers du sein HER2+ (113,114), les inhibiteurs de BRAF dans les mélanomes *BRAF* mutés (115) ou encore le crizotinib dans les cancers du poumon *ALK* muté (116). Entre 2000 et 2016, 39 thérapies ciblées ont été approuvées par la FDA en oncologie (25 small molecules et 14 anticorps monoclonaux) et parmi elles, 17 nécessitent un screening moléculaire avant d'être administrées(117). Cependant, une des

difficultés apportée par la médecine personnalisée est l'accès aux thérapies ciblées. En effet, certaines altérations génétiques connues peuvent être retrouvées dans des cancers touchant différents organes. Des thérapies ciblées qui ont obtenu ou vont obtenir une AMM dans le traitement d'un type de cancer sur un organe déterminé pourraient donc être efficaces pour des patients ayant un cancer d'un organe différent mais présentant la même anomalie génétique. C'est donc dans cette optique que le design des essais a évolué avec la création d'essais « basket » (1 mutation, 1 traitement, plusieurs types de cancers inclus) et « parapluie » (1 type de cancer, plusieurs mutations et plusieurs traitements associés) (Figure 6) (118). Ces essais entrent dans la dynamique d'accélération de l'innovation et du développement des médicaments, ils ne sont plus figés et s'adaptent selon les résultats préliminaires, voire selon l'arrivée de nouveaux médicaments ou la découverte de nouvelles mutations. C'est également sur ce constat que l'Institut National du Cancer a lancé le programme AcSé (Accès Sécurisé aux thérapies ciblées innovantes) en juin 2013 qui vise à proposer et à sécuriser l'accès hors AMM à des thérapies ciblées pour lesquelles une indication existe déjà dans un autre organe. Ces traitements sont étudiés dans le cadre d'essais cliniques de phase 2 ouverts à des patients, adultes et enfants, atteints d'un cancer et en situation d'échec thérapeutique, et dont la tumeur présente une altération génétique ciblée par le médicament (117).

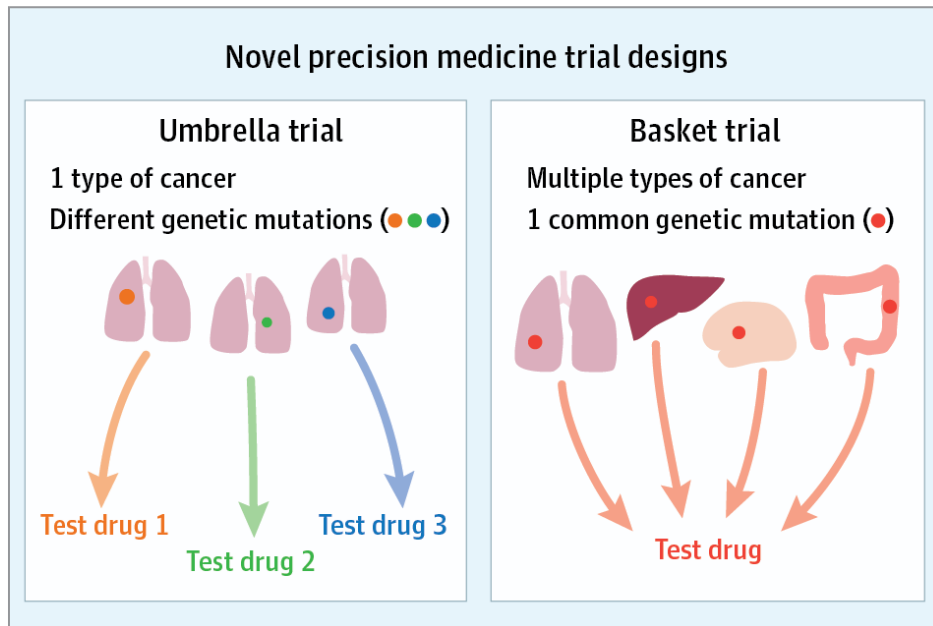


Figure 6 : Principes des essais « parapluie » et « basket » selon (118)

Les résultats prometteurs obtenus avec les 1^{ères} thérapies ciblées ont encouragé le développement du diagnostic moléculaire et des thérapies ciblées dans le cadre d'essais randomisés de plus grande envergure afin d'identifier de nouveaux biomarqueurs et d'analyser la survie des patients traités par une approche personnalisée.

6.2 Principaux essais de médecine personnalisée en oncologie

Les premiers grands essais à évaluer l'intérêt d'une approche de médecine personnalisée ont été réalisés en oncologie solide et présentaient initialement des résultats plutôt encourageants.

En 2010, Von Hoff et al. réalisait une 1^{ère} étude pilote chez des patients atteints de cancers solides en situation de rechute ou réfractaire, afin de tester l'impact de l'administration d'une thérapie ciblée adapté au profil moléculaire. Utilisant les patients comme leur propre contrôle, ils démontraient que 27% des patients avaient une

augmentation de 30% de la SSP avec un traitement ciblé par rapport à la SSP de la ligne antérieure (119). Dans l'étude IMPACT en 2014, Tsimberidou séquencait le génome de 1276 patients atteints de cancers avancés et démontrait que l'administration d'une thérapie ciblée était un facteur prédictif indépendant de réponse (Taux de réponse globale (TRG) 11% vs 5%; $P = .0099$), et de SSP (3.4 vs 2.9 mois; $p=0.0015$), parmi les 379 patients qui avaient une mutation actionnable (120). Les résultats de l'essai MOSCATO publiés en 2017 sont également attrayants : sur 1035 patients inclus, environ la moitié possédait une cible actionnable et parmi eux la moitié a été traitée avec une thérapie ciblée. Bien que le TRG restait faible (7%), 33% des patients traités avec une thérapie ciblée avaient un gain en SSP par rapport au traitement standard antérieur (121). Enfin, 2 méta analyses réunissant 70000 patients montraient qu'une stratégie personnalisée était pourvoyeuse de meilleurs taux de réponses, d'une meilleure SSP et SG et d'un taux de décès toxiques plus bas, et ce de manière indépendante (122,123).

En revanche, d'autres essais, comme l'essai français SHIVA(124), rapportait des résultats décevants en 2015. Dans cet essai prospectif randomisé de 195 patients, seuls ceux atteints de cancers avancés et ayant une cible actionnable identifiée dans une de ces 3 voies (hormone receptor, PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK) pouvaient bénéficier d'une thérapie ciblée (erlotinib, lapatinib plus trastuzumab, sorafenib, imatinib, dasatinib, vemurafenib, everolimus, abiraterone, letrozole, tamoxifen). Malheureusement, aucune amélioration du taux de rémission complète (RC) ou de la SSP n'a été observée dans le groupe avec thérapie personnalisée mais ce peut être expliqué en partie par le fait de la restriction des cibles actionnables par rapport aux autres essais, de l'administration de drogues en monothérapie chez des patients avec un cancer avancé et des choix discutables concernant les paires altération actionnable/traitement ciblé. (125)

6.3 La médecine personnalisée en hématologie.

En hématologie, le concept de médecine personnalisée est vaste et plusieurs applications sont possibles comme le décrit bien Prasad et al. (126):

1. Utilisation des données moléculaires ou des données « OMICS » (épigénomique, transcritomique, protéomique) pour définir des sous groupes de LAM ;
2. Utilisation des données pour proposer un traitement ciblé en fonction du sous type de maladie ;
3. Utilisation des données pour monitorer la réponse au traitement (maladie résiduelle, MRD) ;
4. Utilisation de la MRD pour guider les thérapeutiques ultérieures ;
5. Utilisation de ces données pour détecter des formes héréditaires afin de proposer une surveillance +/- un traitement.

Comme en oncologie, la médecine de précision en hématologie s'est développée sur la base des progrès faits dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la leucémogénèse et par l'identification de cibles actionnables. La complexité de cette approche réside dans le fait qu'il faut premièrement identifier une mutation potentiellement actionnable, qu'il y ait une drogue ciblée sur cette mutation, qu'elle soit efficace, disponible en clinique et dénuée de toxicité majeure (Figure 7).

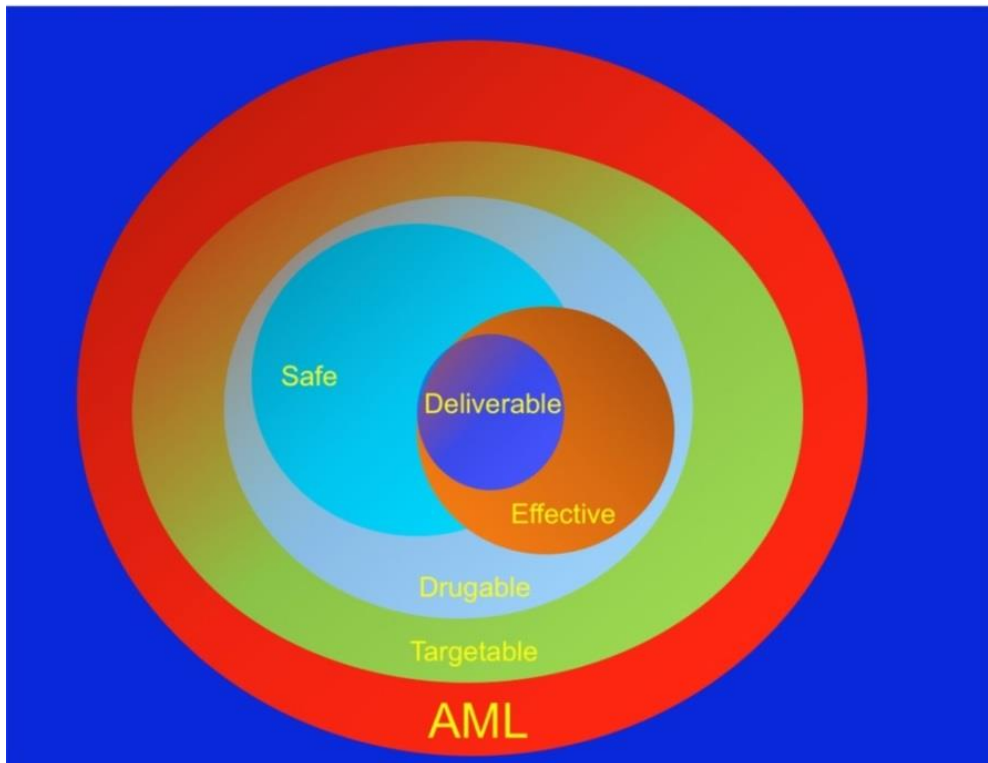


Figure 7 : Les différentes conditions à l'application d'une médecine de précision selon (126)

6.3.1 L'émergence des thérapies ciblées

Le terme « thérapie ciblée » est large et regroupe l'ensemble des thérapies qui ont pour objectif de bloquer la croissance et la propagation de la tumeur, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

Grâce à la meilleure caractérisation moléculaire des LAM, de nombreuses thérapies ciblées ont vu le jour ces 10 dernières années (127). Deux thérapies personnalisées basées sur des anomalies cytogénétiques se sont couronnées de succès en hématologie : la toute 1^{ère}, l'ATRA en traitement des LAM3 voit le jour dans les années 90, (128,129) et les inhibiteurs des tyrosine kinases dans la LMC dans les années 2000 (112). Depuis un florilège

de nouvelles molécules ciblées ont été développées, qu'elles soient dirigées contre une anomalie moléculaire, une altération d'une voie cellulaire ou sur un marqueur à la surface de la cellule (Figure 8).

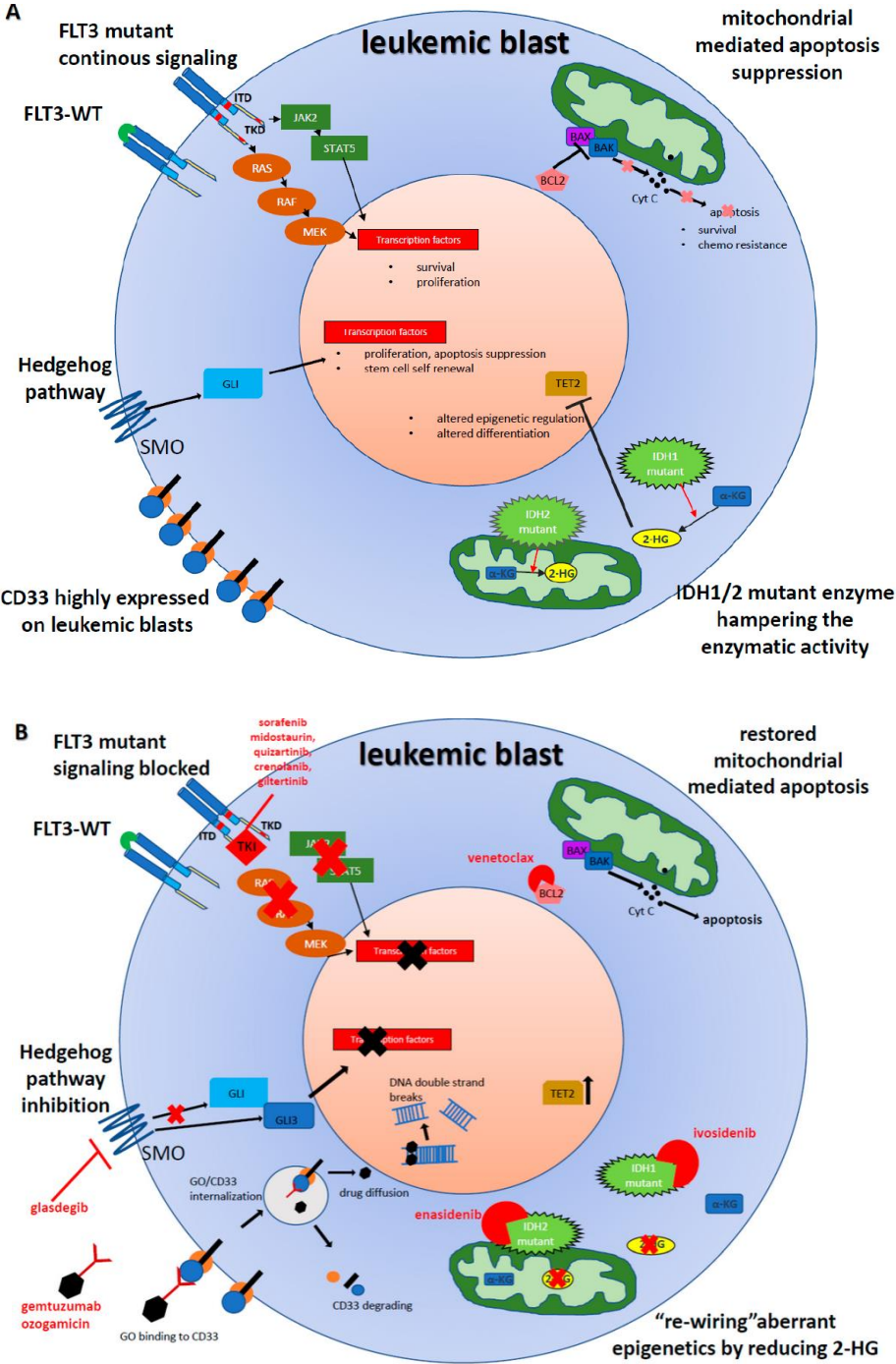
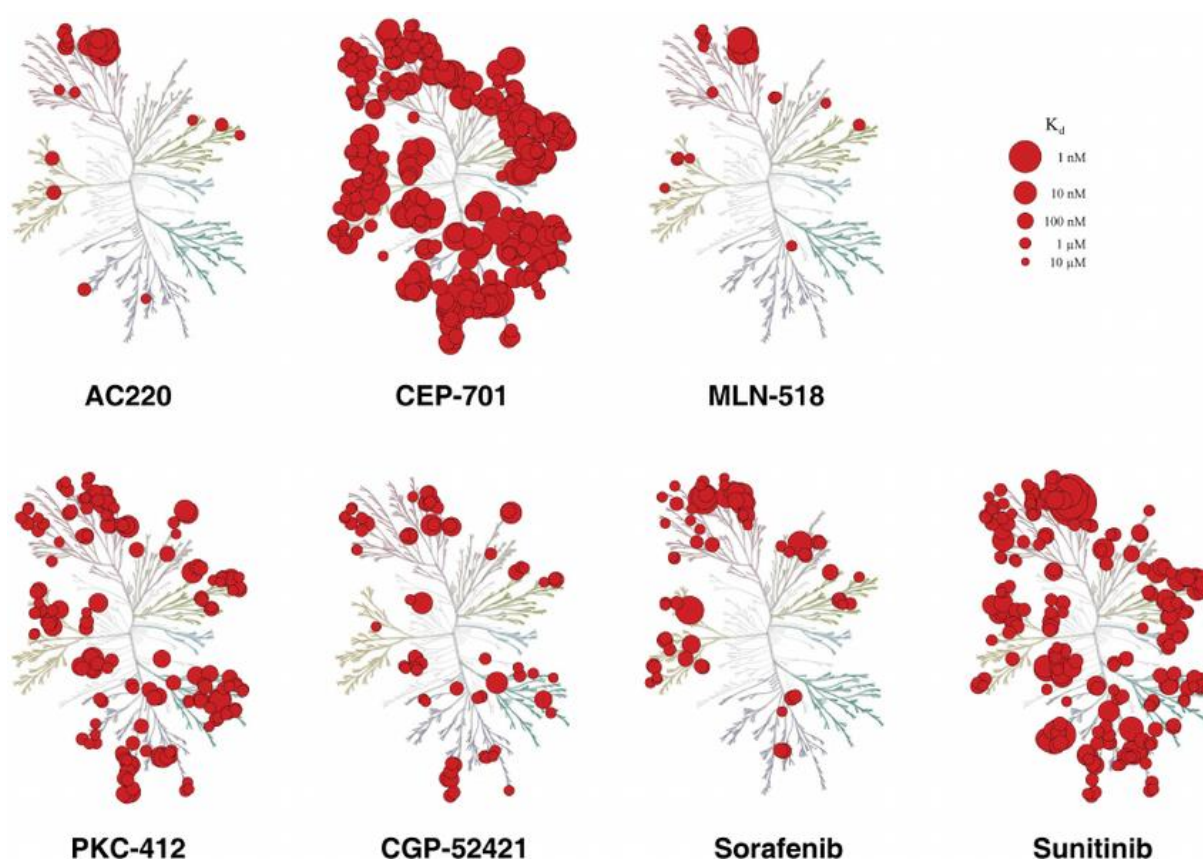


Figure 8: Représentation schématique de quelques cibles droguables(A) et les thérapies ciblées associées d'après (130)

6.3.1.1 Cibles mutationnelles

6.3.1.1.1 Les inhibiteurs de FLT3

La mutation de *FLT3* est une cible thérapeutique de choix dans la LAM d'une part parce qu'elle est relativement fréquente et d'autre part car elle confère un mauvais pronostic via une chimiorésistance aux patients porteurs. Depuis une dizaine d'années, de nombreuses molécules ciblant le FLT3 ont été testées ou sont en cours d'évaluation avec chacun une sélectivité différente (Figure 8).



Il existe deux catégories fonctionnelles de récepteurs selon 2 conformations de FLT3 en lien avec la position des acides aminés Asp-Phe-Gly (DFG) qui sont à la base de la boucle d'activation :

- « DFG-in » : la boucle est dépliée, la poche ATP est accessible, la kinase est active

- « DFG-out » : la boucle est repliée sur la poche ATP, la kinase est inactive

Les inhibiteurs sont de type 1 lorsqu'ils ciblent les 2 conformations du récepteur (crénolanib, midostaurine, sunitinib, lestaurtinib, gilteritinib) et de type 2 s'ils ne ciblent que la conformation inactive (quizartinib, sorafénib, ponatinib, pexidartinib).

Bien que les inhibiteurs de FLT3 donnent des taux de réponse intéressants, les durées de réponse restent courtes et l'on voit émerger des résistances aux anti FLT3 comme la mutation TKD incitant à poursuivre le développement de nouvelles molécules et la recherche d'associations efficaces (132–134). Ces résistances sont de 2 types :

- Extrinsèques de part l'interaction avec le microenvironnement (FLT3 ligand, hypoxie cellulaire, contact cellule-cellule)
- Intrinsèque avec deux mécanismes distincts :
 - Activation « bypass signaling » : Maintien d'une signalisation oncogénique active en dépit d'une inhibition soutenue de FLT3 (SYK, PIM, AXL, RAS, CBL, BCLXL, BCL2)
 - Apparition de clones présentant une mutation ponctuelle de TKD2
 - Mutations « gatekeeper » : mutations impliquées dans la fixation de l'ITK sur le récepteur (F691L)
 - Mutations « activation loop » : déstabilisent la conformation inactive de la protéine (D835 ou Y842).

Les 3 seuls anti FLT3 à être autorisés pour le moment sont la midostaurine (AMM en 1^{ère} ligne en France), le gilteritinib (approuvé par la FDA chez les patients R/R) et le quizartinib (AMM chez les patients R/R).

6.3.1.1.1.1 Inhibiteurs de 1ère génération

6.3.1.1.1.1.1 Sorafénib

Sorafénib est un inhibiteur des tyrosine kinases à large spectre de 1^{ère} génération ciblant à la fois RAF kinase, VEGFR, PDGFR and c-KIT (135). Il a d'abord été approuvé dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires, les carcinomes rénaux et les carcinomes thyroïdiens différenciés. Dans les années 2000, plusieurs études pré cliniques et essais de phase 1 ont montré que le sorafénib était un inhibiteur de FLT3 efficace en monothérapie avec un activité augmentée chez les patients *FLT3* mutés (136–138). Le sorafénib a également montré son intérêt en association avec de la chimiothérapie d'induction dans des essais de phase précoce (139,140). Enfin, l'essai de phase 3 SORAML randomisait en double aveugle une induction par daunorubicine et aracytine puis consolidation par aracytine +/- sorafenib et retrouvait un net bénéfice en survie (SSP médiane 21 mois dans le groupe *FLT3+* versus 9 mois dans le groupe placebo)(141).

Dans le contexte post allogreffe, le sorafénib montre des résultats encourageants en diminuant les taux de rechute et augmentant la SSP. Dans une analyse rétrospective de 17 cas *FLT3* mutés recevant du sorafénib en entretien post allogreffe (7 patients en recevaient en pré et post allogreffe), 14 atteignaient une RC de longue durée et 5 patients progressaient, et le fait d'avoir de la GVH étaient un facteur protecteur contre la résistance au sorafénib (142). En 2018, dans une autre étude, 144 patients étaient divisés en 4 groupes en fonction de s'ils avaient reçu du sorafénib avant l'allogreffe (groupe A), après allogreffe (groupe B), avant et après (groupe C) ou pas du tout (groupe D). Le taux de rechute à 3 ans étaient respectivement 22.2%, 18.8%, 15.8%, and 46.1%, et les taux de SG et SSP étaient de 74.9%, 78.1%, 84.6%, 50.9%, et 69.4%, 78.1%, 80.4%, 34.8% (143) démontrant le bénéfice à

l'association du sorafénib en péri allogreffe. Enfin, Brunner et al. obtenaient une SG et SSP à 2ans de 81 et 82% avec du sorafénib en maintenance dans une cohorte de 26 patients *FLT3+* en 1^{ère} RC après allogreffe, ainsi qu'un taux de rechute à 2 ans de 8,2%. En revanche, il n'y avait pas de différence en termes de mortalité non liée à la rechute à 2ans et de taux de GVH à un an entre le groupe sorafénib et le groupe contrôle(144). A l'ASH 2018 étaient présentés les résultats de l'étude SORMAIN, multicentrique, prospective et randomisée qui évaluait un traitement d'entretien post-allogreffe par sorafénib (de 2 × 200 mg à 2 × 400 mg) contre placebo pendant 2ans, en double aveugle, chez des patients *FLT3-ITD* (145). Au total, 83 patients ont été inclus (43 sous sorafénib et 40 sous placebo) et après un suivi médian de 41,8 mois, la survie sans évènement(SSE) médiane était de 30,9 mois (IC95 : 5,2-NA) dans le groupe placebo, et non atteinte dans le groupe sorafénib. La SSE à 2 ans était de 53,3 % (IC95 : 36,5-67,5) dans le groupe placebo et de 85 % (IC95 : 69,5-93) dans le groupe sorafénib (HR = 0,39 ; IC95 : 0,18-0,85 ; p = 0,0135) La SG à 30 mois était significativement plus élevée dans le groupe sorafénib (HR = 0,447 ; IC95 : 0,2-0,97 ; p = 0,03). Le sorafénib permet donc de réduire significativement la rechute post-allogreffe chez les patients *FLT3-ITD*.

Enfin, dans le contexte de LAM R/R, le sorafénib a été utilisé en tant que thérapie de sauvetage en pré et post transplantation chez 16 patients *FLT3+* réfractaire ou en rechute et permettait d'obtenir une RC chez 13 patients (en monothérapie ou en association avec de la chimiothérapie), avec une SG et SSP à 2ans de 75 et 50% respectivement (146). On trouvait des résultats similaires dans une autre étude testant sorafénib en monothérapie chez 29 patients en rechute post allogreffe, qui rapportait 6 patients toujours en vie après un suivi de 7,5 années, 5 patients avec RC prolongée et 4 patients en rémission sans traitement pendant une médiane de 4.4 années(147).

Le sorafénib a été également testé en association avec des hypométhylants comme la décitabine (148) et l'azacitidine avec laquelle il était rapporté un taux de réponse de 46% dont 16% de RC, 27% de RCi et 3% de RP parmi 43 patients atteints de LAM R/R FLT3+(149).

6.3.1.1.1.2 Midostaurine

La midostaurine est un autre inhibiteur pan kinase de 1ère génération ayant obtenu l'AMM en 2017 pour les LAM *FLT3* mutées en 1ère ligne, en association à la chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien. L'essai à l'origine de cette AMM est l'essai RATIFY(49). Cet essai randomisait 717 patients de moins de 60 ans atteints de LAM *FLT3*+, 360 patients dans le bras midostaurine (en association avec chimiothérapie d'induction 50mg 2 fois par jour J8-J21, de consolidation 50mg 2 fois par jour J8-J21 pour 4 cycles et en entretien 50mg 2 fois par jour pendant 12 cycles de 28 jours) et 357 dans le bras contrôle avec placebo. La SSP médiane était de 26.7 mois dans le groupe midostaurine (95% CI, 19.4 à non atteint) versus 15.5 mois dans le groupe placebo (95% CI, 11.3 to 23.5) et la SG médiane n'était pas atteinte avec un intervalle de confiance à 95% de 69.8 mois à « non atteint » dans le groupe midostaurine et 21.8 mois à « non atteint » dans le groupe placebo (p= 0.07).

En association hors chimiothérapie d'induction, plusieurs essais ont testé la combinaison midostaurine + hypométhylants. L'association avec azacitidine dans le contexte R/R ou de patients non éligibles à l'induction donne des taux de réponses entre 18 et 26% dans les essais de phase 1/2 disponibles mais ne portaient pas que sur des patients *FLT3*+(150,151). L'association avec la décitabine a été étudiée en phase 1 chez 16 patients LAM au diagnostic ou R/R (mais seulement 2 *FLT3*+) et retrouvait 25% de RC, et 57% de maladie stable(152).

6.3.1.1.1.3 Sunitinib

Le sunitinib (SU11248) est un inhibiteur de FLT3 avec une sélectivité pour PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, KIT, et FLT3 (153) et ayant des propriétés anti tumorales et anti angiogéniques proche de celles du sorafénib. Son usage est déjà approuvé en oncologie solide en traitement des cancers rénaux et tumeurs stromales gastro intestinales.

Quelques essais cliniques ont étudié le sunitinib en monothérapie ou association avec de la chimiothérapie. Dans un essai de phase 1 en 2005, le sunitinib était administré en monothérapie à des patients réfractaires quel que soit leur statut *FLT3*. Tous les patients mutés *FLT3* ont eu une réponse morphologique ou partielle versus seulement 2/10 chez les patients non mutés(154). Dans un autre essai de phase I/II, le sunitinib + chimiothérapie intensive a été proposé à 22 patients de plus de 60ans avec mutations *FLT3 ITD ou TKD* permettant une RC/RCi chez 13 patients et une SG, SSP et SSE à 1.6, 1 et 0.4 années respectivement(155).

6.3.1.1.1.2 Inhibiteurs de seconde génération

Une limitation importante des anti FLT3 de 1^{ère} génération, moins puissants, est que même s'ils arrivent à détruire les blastes périphériques, leur effet est souvent moindre au niveau médullaire, d'où le développement des inhibiteurs de 2^{ème} génération.

6.3.1.1.1.2.1 Quizartinib

Le quizartinib (AC220) est un inhibiteur des tyrosine kinases de seconde génération avec un plus fort potentiel sélectif sur FLT3 et une action inhibitrice plus importante sur les blastes exprimant FLT3 (131,156).

Chez les patients réfractaires et en rechute *FLT3+*, le quizartinib a montré une activité intéressante en monothérapie avec des taux de RC allant de 46 à 57%, des TRG entre 65 et 78% , et des taux de succès tant que « bridge to transplant » dans 35 à 42% des cas (157–161) avec des effets secondaires principalement hématologiques. L'étude de phase 3 QUANTUM qui randomisait chez 367 patients R/R le quizartinib en monothérapie versus chimiothérapie standard de type aracytine, MEC ou FLAG idarucine, a montré un gain de réponse (48% vs 27%), une durée de réponse prolongée (12.5 versus 5 semaines) et un taux de « bridge to transplant » plus important (32 versus 12%) dans le bras quizartinib, conduisant à l'approbation de la drogue par la FDA pour les patients R/R (61).

En 1^{ère} ligne, le 1^{er} essai à évaluer la sécurité et la tolérance du quizartinib en association avec de la chimiothérapie standard (3+7) a montré de bons taux de réponses avec 14 RC et 2 maladies stables parmi 19 patients (9 *FLT3+*)(162).

En association hors induction, le quizartinib a également été évalué avec azacitidine et aracytine dans un essai de phase 1/2 sur 61 patients de tout âge, en 1^{ère} ligne ou R/R, *FLT3+*. Le taux de réponse globale dans les 2 bras était de 73% avec une survie globale médiane de 20 mois (13.4 mois pour azacitidine 6.7 mois dans le bras aracytine ($p=0.407$)) et la survie sans rechute médiane était de 6.9 mois dans le bras azacitidine vs 3 mois dans le bras aracytine ($p= 0.871$)(163).

En tant que maintenance post allogreffe, le quizartinib a été testé sur 13 patients *FLT3+* dans un essai de phase 1 avec des escalades de doses. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte et 60mg était la dose maximale étudiée. Dix patients ont reçu du quizartinib pendant plus d'un an, 4 ont arrêté pour toxicité et seulement 1 patient a rechuté.

6.3.1.1.1.2.2 Crénolanib

Le crénolanib est un puissant inhibiteur sélectif sur *FLT3/WT*, *FLT3/ITD*, *FLT3-TKD*, *PDGFR α / β* , *KIT*, and *FLT3/D835* (164) et moins myélotoxique que le quizartinib. Il serait également efficace sur les *FLT3/D835* habituellement résistants (165).

Chez les patients *FLT3+* au diagnostic, il a été évalué dans 2 essais dont un de phase 2 en combinaison avec de la chimiothérapie standard, avec des taux de RC de plus de 80% et peu de rechutes (166,167). Un essai comparatif avec la midostaurine + chimiothérapie d'induction est en cours. Il est actuellement également en cours d'essai randomisé de phase 2/3 en association avec azacitidine pour les patients non éligibles à l'induction (NCT02752035).

Dans le contexte de rechute ou réfractaire, le crénolanib a été étudié en association avec mitoxantrone et aracytine haute dose chez 8 patients (RC/RCi chez 4 patients après 1 cycle (168)), avec idarubicine et aracytine haute dose chez 13 patients (RC/RCi chez 4 patients qui avaient reçu moins de 2 lignes antérieures dont 2 avec *FLT3/D835*, 2 non évaluables (169)), et en monothérapie à la dose de 200mg/m²/J 3 fois par jour chez 34 patients dont 21 avaient progressé sous TKI (taux de réponse globale 47%, RCi 12%, SSP et SG médianes à 8 et 19 semaines, allongées à 13 et 55 semaines chez les patients naïfs de TKI (170)).

Enfin, une étude pré clinique récente a démontré que le crénolanib agissait de manière synergique en association avec immunothérapie de type CAR T cell dirigée contre le *FLT3*(171).

6.3.1.1.2.3 Giltéritinib

Le giltéritinib (ASP2215) est un nouvel inhibiteur de type 1 de FLT3/AXL qui réduit de manière significative la capacité proliférative des cellules leucémiques *FLT3+ ITD* et *D385* en diminuant la phosphorylation de FLT3 et de ses cibles en aval (172,173).

En 1^{ère} ligne, le giltéritinib a été associé à doses progressives (40 à 200 mg 14 jours) à une chimiothérapie (cytarabine 100mg/m²×7, idarubicine 12mg/m²×3) sans toxicité particulière. Pour les patients *FLT3-ITD+* (n = 23) ayant reçu 120 mg/j (dose retenue), le TRG était de 100 % avec 77 % de RC. La durée de réponse médiane était de 297 jours(174).

En 2018, la FDA approuve le giltéritinib dans le contexte R/R sur la base des résultats intermédiaires de l'étude ADMIRAL (NCT02421939), qui inclut 138 patients ayant une mutation *FLT3 ITD, D835, ou I836*. Le giltéritinib est administré à la dose de 120 mg /j, et après un follow up médian de 4.6 mois, on observe des taux de CR/CRi de 21% avec un profil de tolérance acceptable et une diminution des besoins transfusionnels chez 31.1% des patients(175).

6.3.1.1.2 Les inhibiteurs d'IDH

Les inhibiteurs d'IDH font désormais partie des possibilités thérapeutiques chez les patients réfractaires. Leur rôle est d'inhiber les enzymes mutantes afin de limiter la production de D-2-hydroxyglutarate (Figure 9)

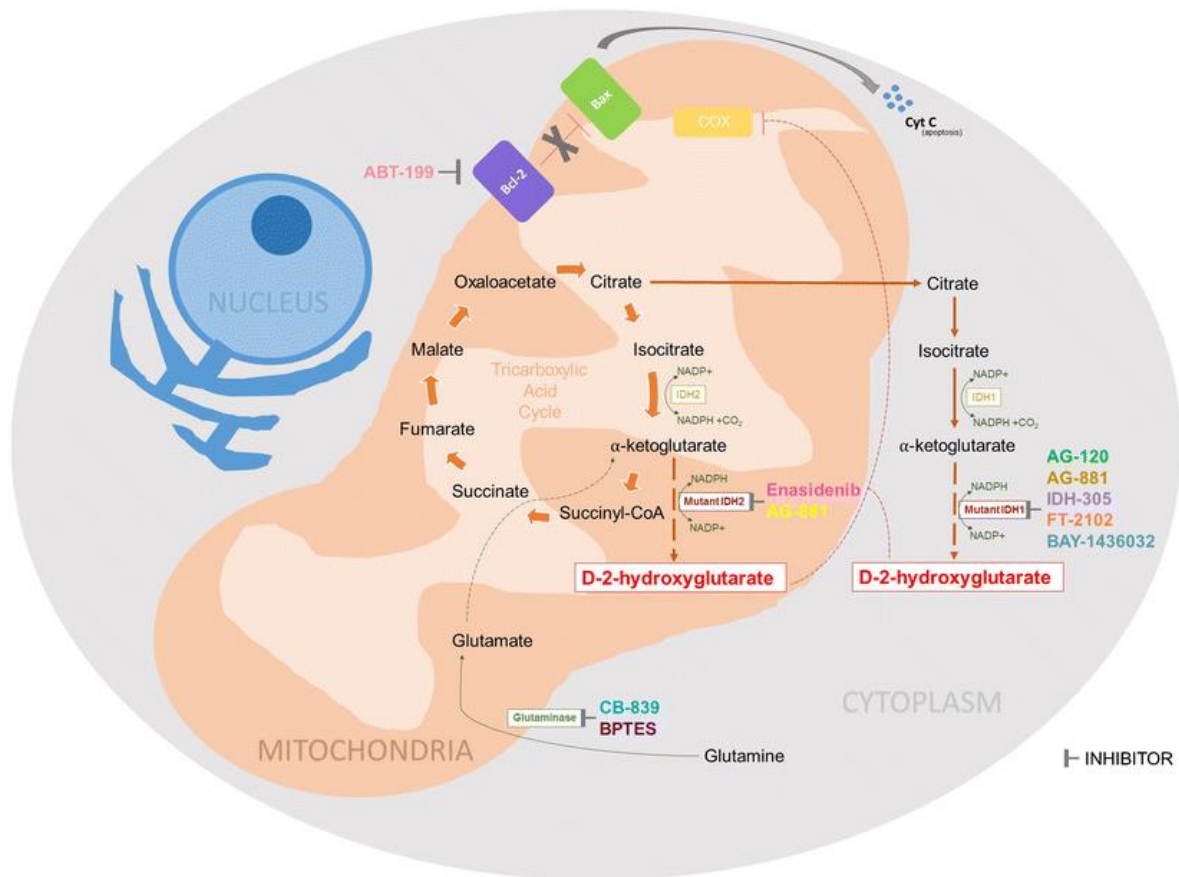


Figure 9 : Rôle des inhibiteurs d'IDH dans la cellule leucémique (176)

6.3.1.1.2.1 Les inhibiteurs d'IDH1

L'ivosidénib, inhibiteur d'IDH1 a obtenu l'accord de la FDA en 2018 dans le contexte des LAM R/R sur la base d'une étude multicentrique incluant 174 patients R/R *IDH1* mutés. L'ivosidénib était administré en monothérapie à la dose 500mg par jour. Le taux de RC/RCi était de 32.8% et la durée médiane de réponse de 8.2 mois avec un bon profil de tolérance (177).

Des résultats de l'ivosidénib en escalade de dose en association avec induction et consolidation (NCT02632708, phase 1) ont été présentés à l'ASH 2018 avec des taux de RC/RCi de 80% et parmi eux 88% de MRD négatives en CMF post induction. Le profil de tolérance était bon avec 3% de syndrome de différenciation et une mortalité à 30 jours de 5%.

Les résultats préliminaires de la combinaison ivosidénib + azacitidine en 1^{ère} ligne en phase 3 (étude AGILENCT03173248) montrent des résultats prometteurs avec des taux de réponse global à 73% et de RC 50%.

L'ivosidénib est actuellement en cours d'étude dans plusieurs essais : en combinaison avec l'azacitidine en 1ere ligne en phase 3 (NCT03173248 et NCT02677922), en combinaison avec l'induction, la consolidation et en maintenance (NCT03839771) et en combinaison avec le venetoclax chez les patients R/R.

6.3.1.1.2.2 Les inhibiteurs d'IDH2

Le 1er inhibiteur d'IDH2, l'AGI-6780 cible la mutation *R140* et induit une différenciation dans des cellules leucémiques primaires tout en décroissant le niveau de 2HG (178). Il n'y a actuellement pas d'essai en cours avec cette molécule.

Le 2ème inhibiteur, l'enasidénib entraîne une diminution du 2HG de plus de 90% et permet de lever le blocage de différenciation myéloïde(179,180). Il a obtenu l'accord de la FDA en 2017, à la dose de 100mg par jour par voie orale sur la base d'une étude de phase 1/2 sur 239 patients avec LAM R/R *IDH2* muté(3/4 de *R140*), avec des taux de réponse globale de 40.3% et de RC à 19.3%(181). De manière intéressante, les taux de réponse globale et complète étaient plus importants dans le sous groupe *R172* (TRG pour *IDH2-R140* 35.4% vs 53.3% pour *IDH2-R172*). La survie sans progression et globale était de 6.4 et 9.3 mois respectivement. Le profil de tolérance était bon avec pour effets secondaires de grade ≥ 3 les plus fréquents une hyperbilirubinémie (12%) et un syndrome de différenciation (6%, temps médian d'apparition à 48 jours).

Une actualisation de ces résultats a été publiée en 2019 sur 345 patients R/R et retrouvait des résultats similaires à la phase 1 avec des taux de réponse globale et de RC de

38.8 et 19.6% respectivement et une survie globale de 8.8 mois. Les auteurs démontraient également que la clairance d'IDH2 n'était pas nécessaire à l'obtention d'une réponse mais que les patients en RC avaient une réduction de VAF plus importante que les non répondeurs. On observait une décroissance notable du niveau de 2HG chez les *R140*, qui n'était pas retrouvé pour les *R172*, malgré cela et comme dans l'étude de Janin (91), la diminution du 2HG était significativement associée à l'obtention d'une RC. Autre élément important, la présence d'une comutation *FLT3 ITD* ou *NRAS* était significativement associée à une moins bonne réponse à l'enasidénib.

Chez les patients en 1^{ère} ligne, quelques études de phase 1 sont disponibles. Une 1^{ère} étude de phase 1 chez 56 adultes *IDH2* mutés évaluait enasidénib plus cytarabine et daunorubicine ou idarubicine, suivi par une consolidation avec cytarabine + enasidénib jusqu'à 4 cycles. Il y avait ensuite une maintenance avec enasidénib 100mg/j seul pendant 2ans. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une hyperbilirubinémie et des neutropénies fébriles. Le taux de réponse global était de 62% avec 50% de RC. Une autre étude de phase 1 en association avec la chimiothérapie d'induction et de consolidation sur 93 patients donnait des taux de RC/RCi de 72% et de RC de 56% (dont 45% avec MRD négative) et une probabilité d'être toujours en vie à 1 an de 75% (182).

Le BEAT AML a dévoilé les résultats précoces de son étude de phase 2 évaluant l'énasidénib en 1^{ère} ligne avec possibilité d'association avec azacitidine en l'absence de RC. Sur 27 patients, 9 étaient transférés dans le bras combinaison et le taux de réponse globale était de 44.4% dont 37% de RCi et un profil de tolérance acceptable (183).

En association avec Le vénétoclax, il semblerait y avoir une action synergique avec une activité antileucémique intéressante dans des modèles de souris LAM *IDH2* muté (184).

Il est actuellement à l'essai dans de nombreuses études :

- En 1^{ère} ligne :
 - Etude de phase 2, en association avec azacitidine (NCT02677922)
 - En maintenance post allogreffe (NCT03515512 et NCT03728335)
- Dans le contexte R/R :
 - étude de phase 3 le comparant aux traitements conventionnels chez les patients âgés R/R (AG-221-AML-004 – IDHENTIFY).
 - Etude de phase 2, en association avec CPX 351 (NCT03515512).
 - Etude de phase 2, en association avec azacitidine (NCT03683433)

Les essais d'association sont d'autant plus importants qu'il a été décrit récemment l'acquisition de résistance aux anti IDH2 via l'apparition d'une 2^{ème} mutation sur IDH2(185).

6.3.1.2 Cible non-mutationnelle

6.3.1.2.1 La voie de l'apoptose

La dérégulation de l'apoptose est une des 6 altérations majeures à l'origine de la croissance des tumeurs en perturbant l'équilibre complexe entre la prolifération, la survie et la mort cellulaire (186,187). Cette dérégulation participerait au mécanisme de résistance aux traitements car les agents chimiothérapeutiques agissent principalement en induisant l'apoptose (188).

6.3.1.2.1.1 Les anti BCL2

Dans de nombreux cas, la LAM est hautement dépendante d'une protéine anti apoptotique nommée BCL2, qui est surexprimée et va séquestrer les protéines pro-

apoptotiques (Bax et Bak), permettant ainsi aux cellules leucémiques d'échapper à leur mort(189).

Le vénétoclax est un anti BCL2 qui a été approuvé par la FDA en 2016 chez les patients souffrant de LAM au diagnostic, non candidats à la chimiothérapie intensive, et/ou âgés de plus de 75 ans, en se fondant sur 2 essais de phase II associant le vénétoclax à la cytarabine faible dose (dose finale de vénétoclax retenue : 600 mg) ou aux déméthylants (dose retenue : 400 mg) (190,191). Dans l'étude associant le vénétoclax à la cytarabine (20 mg/m² 1 fois/j, 10 jours) incluant 82 patients, le taux de RC-RCi est de 54 % dont 32 % avec une MRD inférieure à 10⁻³, mais seulement 30 % en cas de mutation de p53. La SG médiane est de 10 mois avec une survie à 2 ans de 27 %. La cohorte traitée avec déméthylants + vénétoclax 400 mg est reprise (*Pollyea DA et al., abstr. 285*) avec des chiffres de RC-RCi de 67 %, une durée de réponse de 11.3 mois et une durée de survie de 17.5 mois. La toxicité est essentiellement hématologique avec 43 % de neutropénies fébriles. Sous couvert d'une augmentation de dose sur 3 jours (100, 200 et 400 mg) et d'hydroxyurée pour obtenir des leucocytes inférieurs à 25 G/l, on observe seulement 2 % de syndromes de lyse tumorale. La réponse est rapide (médiane : 1,2 mois). Les facteurs associés à une meilleure réponse au vénétoclax (Aldoss et al., abstr. 334) sont la cytogénétique et l'absence combinée de mutation de *Ras/TP53/RUNX1*. En revanche, dans cette étude, l'utilisation en deuxième ligne ne semble pas modifier la réponse avec des survies équivalentes (taux de survie à 1 an de 56% en 1^{ère} ligne versus 55% pour les R/R). Le vénétoclax a également été associé à des chimiothérapies semi-intensives (cytarabine 100 mg/m² × 7 jours, idarubicine 12 mg/m², J2 J3) chez des patients âgés [Wei A et al., abstr. 333] et montrait des taux de CR/CRi de 70% avec une SG médiane à 7.7 mois. Cent pour cent des patients mutés *NPM1* et 91% des patients mutés *IDH2* obtenaient une RC-RCi(192).

Dans le contexte de rechute, l'association avec les hypométhylants montre une certaine efficacité avec des taux de réponse entre 26 et 76% dans de petites séries rétrospectives, mais qui incluent certains cas déjà traités par hypométhylants (193–195).

Dans l'étude de Konopleva et al., il est suggéré que les patients *IDH1/2* et *NPM1* mutés présentent de meilleures réponses au vénétoclax(196). Des essais de phases 2/3 évaluant le vénétoclax en association avec aracytine faible doses et hypométhylants sont actuellement en cours.

Il est aussi testé en phase 1 en association avec un anti MCL1, autre protéine anti apoptotique dont l'implication dans la résistance au vénétoclax a été démontrée (197) (NCT03672695) et dont l'action synergique avec un anti BCL2 a été démontré en pré clinique (198).

6.3.1.2.1.2 Les inhibiteurs de MCL-1

Actuellement, des essais avec des anti-MCL1 sont en cours dans la LAM R/R pour évaluer la tolérance et les effets secondaires de ce type d'agent en IV. Le 1^{er} essai chez l'homme concerne l'AMG176 (NCT02675452) chez des patients atteints de myélome et de LAM R/R, Un 2^{ème} anti MCL1 est à l'étude en phase 1, le S64315 (Institut de Recherches Internationales Servier) (NCT02979366) toujours dans la LAM R/R.

6.3.1.2.2 La voie P53

Le gène suppresseur de tumeur *P53* est activé en réponse à un signal oncogénique, à une cassure de l'ADN ou un stress cellulaire et induit ainsi un arrêt du cycle cellulaire, une sénescence et enfin l'apoptose. La voie P53 peut être altérée via divers mécanismes. Le 1^{er} est une mutation de *TP53* à l'origine d'une conformation altérée de la protéine qui la rend inactive. Mais il y a aussi souvent, chez les *P53* wild type, des anomalies au niveau des

protéines régulatrices en amont de P53, comme par exemple la surexpression de MDM2 et de MDMX qui sont des régulateurs négatifs de P53, les délétions de *CDKN2A/ARF* ou encore l'inactivation d'*ATM*. Le gène *CDKN2A* code pour 2 gènes suppresseurs de tumeur p16INK4A and p14ARF, qui stabilise p53 via l'antagonisation de MDM2. Il y a donc plusieurs solutions pour agir sur cette voie et rétablir la fonction suppressive de P53 comme illustré sur la figure 10.

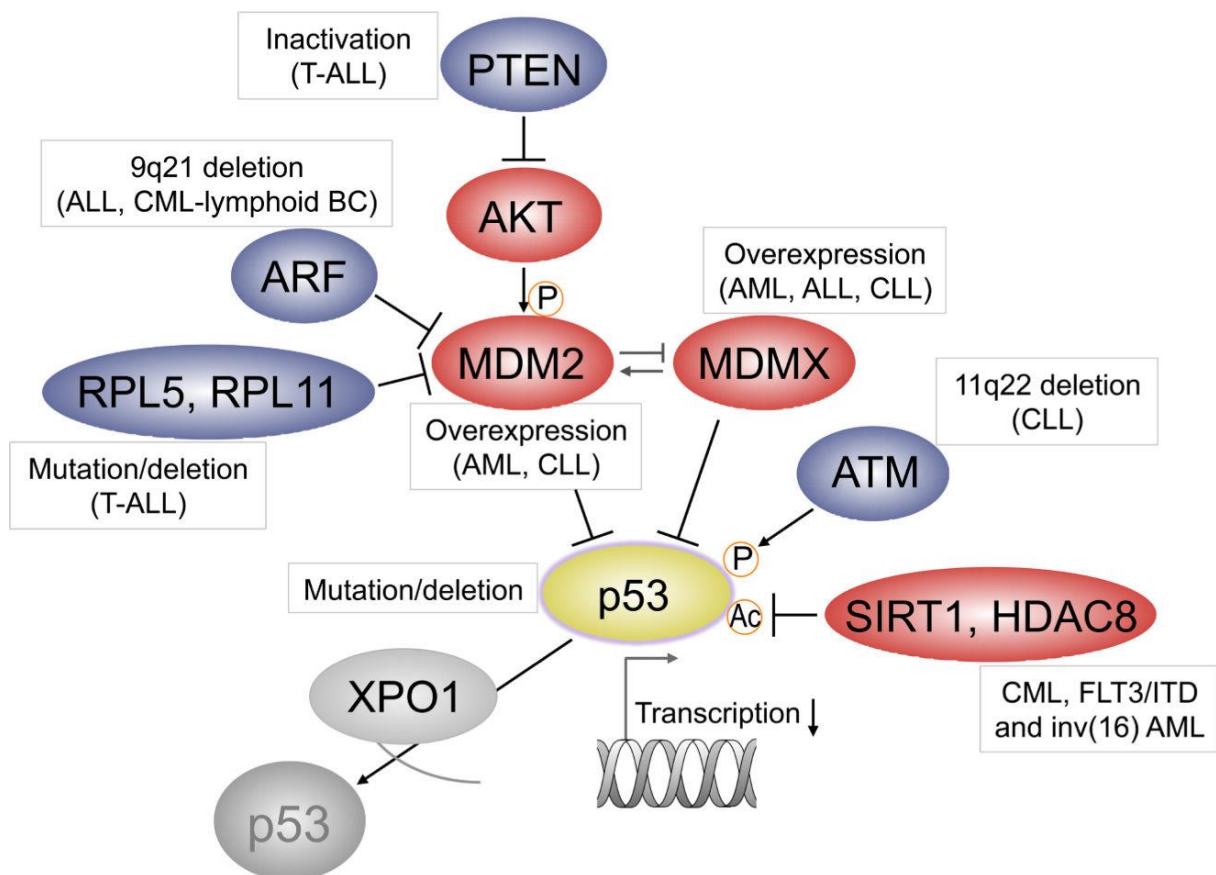


Figure 10 : Les acteurs de la voie P53 et leur implication dans les hémopathies d'après (199)

6.3.1.2.2.1 Les réactivateurs de P53

De nombreuses approches ont été tentées pour restaurer la fonction TP53 : la thérapie génique, les vaccins, et enfin l'utilisation de molécules capables de restaurer la conformation de la protéine. Ces dernières sont représentées notamment par le PRIMA-1

(p53 activation and induction of massive apoptosis-1)/APR-017 et son dérivé le PRIMA-1MET/APR-246. Les résultats préliminaires de la phase 1b/2 de l'APR-246 en combinaison avec azacitidine dans les SMD et LAM mutées *TP53* sont prometteurs avec l'obtention de 100% de réponses chez 9 patients et 8 RC (200).

6.3.1.2.2 Les inhibiteurs de MDM2

Il y a encore peu de données sur l'efficacité clinique des inhibiteurs de MDM2 dans la LAM, avec surtout des essais de phase 1/2. Le plus avancé à l'heure actuelle est l'idasanutlin, qui a entraîné des taux intéressants de RC/RCi de 21% en monothérapie dans des LAM R/R et 24% en association avec de la cytarabine (201). Un essai de phase 3 randomisé en double aveugle avec idasanutlin ou placebo en association avec cytarabine à doses intermédiaires est en cours dans la LAM R/R (Essai MIRROS, NCT02545283).

6.3.1.2.3 L'épigénétique

L'épigénétique fait référence à un changement dans la structure de la chromatine sans altération de la séquence d'ADN, c'est un processus essentiel de régulation de la transcription et de différenciation cellulaire. Comme cité plus haut, de nombreux gènes mutés dans la LAM ont un rôle dans l'épigénétique, ce sont ceux retrouvés dans les catégories méthylation de l'ADN (*TET2*, *IDH1/2*, *DNMT3A*) et modification des histones (*ASXL1*, *EZH2*). Il apparaît depuis maintenant plusieurs années que l'épigénétique joue un rôle central dans la LAM motivant le développement de thérapies ciblant sur cette voie (202). Les enzymes intervenant dans l'épigénétique sont réparties en 3 groupes : Les « epigenetic writers » qui laissent des marques épigénétiques sur l'ADN et les histones

(ADN et histones methyltransferase (DNMTs and HMTs) et les histones acetyltransferase (HATs)). Les marques sont reconnues par les « epigenetic readers » qui influencent la transcription (comme les protéines du bromodomaine) mais aussi par les « epigenetic Erasers » (histone deacetylases (HDAC)) qui sont capables d’effacer des marques afin de créer un équilibre dynamique. L’acétylation des histones est souvent associée à une augmentation de la transcription alors que les histones déacétylases entraînent une répression des gènes(203) tout comme la méthylation de l’ADN ou des histones. Globalement, la LAM présente un niveau de méthylation de l’ADN bas avec quelques îlots CpG hyperméthylés contenant les gènes suppresseurs de tumeurs.

L’avantage de ces altération est qu’elles sont réversibles ce qui en fait une cible de choix dans la LAM (Figure 11).

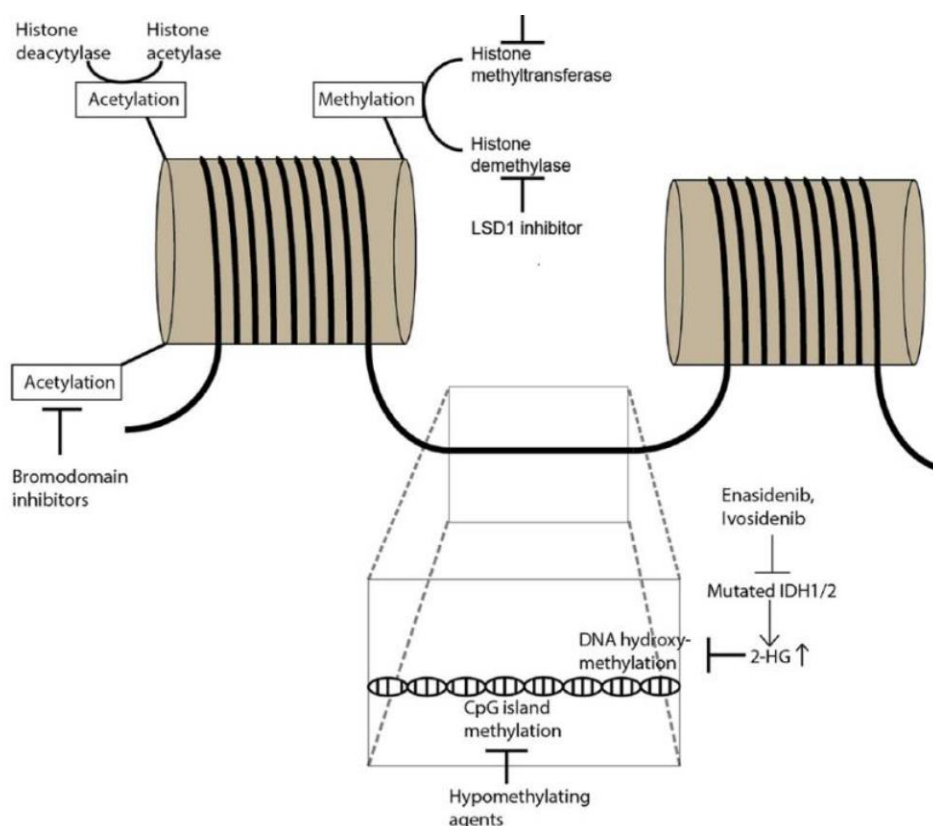


Figure 11 : Mécanismes épigénétiques principaux et thérapies ciblées associées selon (204)

Les inhibiteurs d'IDH font partie des thérapeutiques influant sur l'épigénétique, mais ont été traitées précédemment.

6.3.1.2.3.1 Inhibiteurs de méthyltransferases de l'ADN

Les inhibiteurs des DNMTs (DNMTi) sont des analogues nucléosidiques qui vont permettre une reprise de la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs rendus « silencieux » par leur méthylation en s'intégrant dans l'ADN au moment de la réplication et en séquestrant les DNMTs(205). Initialement, l'azacitidine et la décitabine ont été utilisés dans les années 60 pour leur action cytotoxique à fortes doses; leur fonction épigénétique n'a été découverte que dans les années 80. Elles ont donc un double mécanisme : à fortes doses, l'azacitidine entraîne une forte cytotoxicité en s'intégrant dans l'ADN et l'ARN, et la décitabine va inhiber la prolifération cellulaire en s'intégrant dans l'ADN ; à doses faibles, ces 2 drogues vont inhiber les DNMTs et induire une hypométhylation de l'ADN (Figure 12).

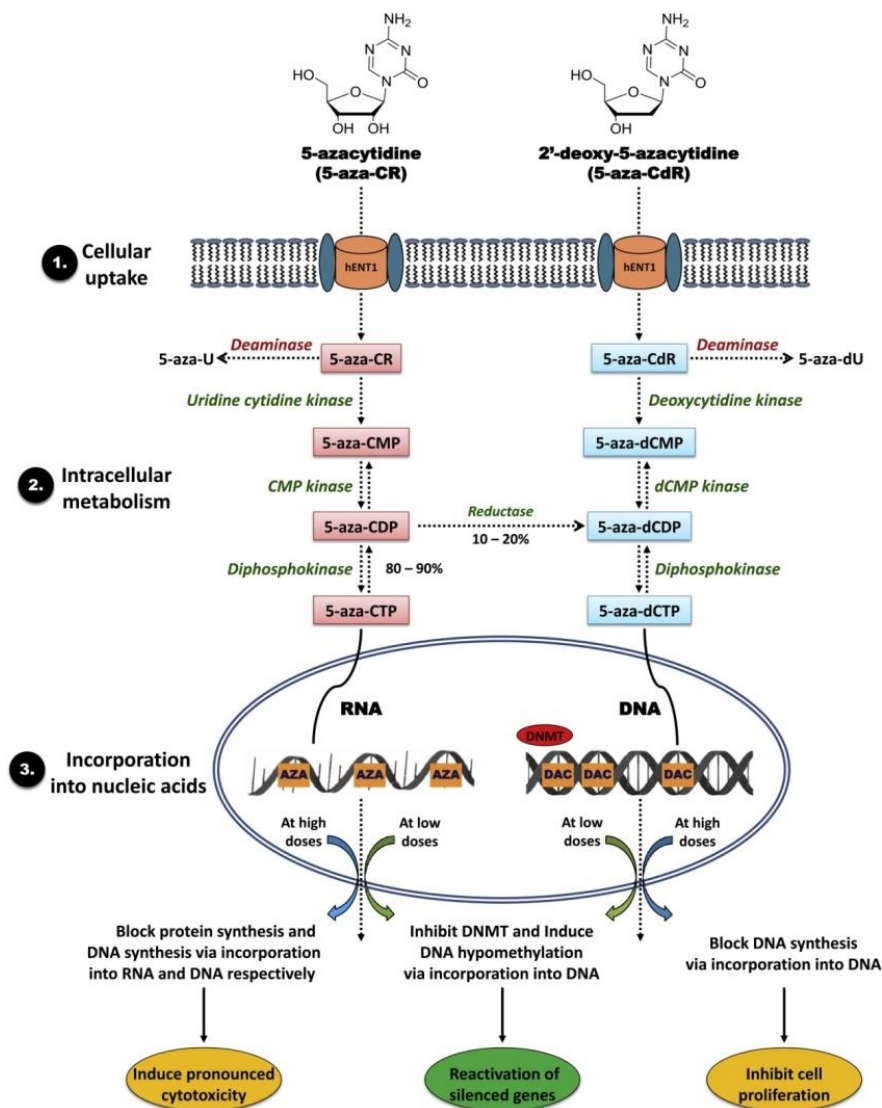


Figure 12 : Mécanisme d'action des hypométhylants d'après (206)

L'azacitidine obtient initialement l'AMM en 2008 pour les SMD de hauts risques et les LAM avec 20 à 30% de blastes (75mg/m², 7 jours), en 1^{ère} ligne sur la base de l'étude AZA-MDS-001 (207,208), qui retrouvait notamment un bénéfice en survie dans le groupe azacitidine (survie globale à 24.5 mois vs 16 mois pour le groupe traitement standard). L'AMM a été ensuite étendue en 2015 aux patients > 65ans ayant une LAM avec > 30% de blastes médullaires et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sur la base de l'étude AZA-AML-001 qui comparait azacitidine versus absence de traitement, aracytine

faible dose ou chimiothérapie (209). L'objectif principal n'était cette fois pas atteint avec une médiane de survie globale de 10,4 mois dans le groupe azacitidine et de 6,5 mois dans le groupe traitement conventionnel (NS). En revanche, une fois censurés les patients recevant un 2ème traitement, la différence devenait significative en faveur du groupe azacitidine (12.1 vs. 6.9 mois; HR 0.76, 95%CI 0.60, 0.96; P = 0.0190). L'analyse univariée en sous-groupes montrait également un bénéfice significatif pour les patients avec une cytogénétique défavorable (HR = 0,68 [IC95 %, 0,50-0,94], p = 0,0185). Par ailleurs, cette étude confirmait que, malgré un taux de RC faible (27,1 % dans le groupe azacitidine contre 25,1 % dans le groupe standard), l'azacitidine permettait une amélioration clinique avec plus d'indépendance transfusionnelle, et qu'atteindre la RC n'était pas un critère essentiel pour gagner en survie. Le bénéfice en survie de l'azacitidine a été également rapporté dans de nombreuses séries que ce soit en 1^{ère} ligne (210,211) ou pour les patients R/R (212,213). Cependant, au vu de l'objectif principal non atteint dans AZA-AML-001 et devant l'absence de service médical rendu, l'azacitidine n'est plus remboursée en France pour les sujets ayant une LAM avec >30% de blastes. Elle reste malgré cela un traitement de choix notamment pour les patients âgés à caryotype défavorable devant un profil de tolérance favorable et une qualité de vie conservée avec notamment moins de jours d'hospitalisation par rapport aux régimes intensifs (214,215).

De manière intéressante, de plus en plus de data s'accumulent en faveur d'une corrélation positive entre présence mutations des gènes de la méthylation (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*) et réponse à l'azacitidine, ce qui en feraient de nouveaux biomarqueurs moléculaires (83,206,216).

Récemment, l'azacitidine orale a été évalué en phase 1/2 dans les SMD avec des résultats encourageants (taux de réponse globale de 38% (217)) et actuellement l'essai de phase 3 QUAZAR AML-001 (NCT01757535) étudie l'azacitidine orale en maintenance chez les patients avec LAM en rémission post induction ou consolidation.

La décitabine (20mg/m² 5jours) a initialement obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 sur la base d'une étude pivot qui retrouvait un bénéfice en RC (17.8% vs 7.8%) et en survie (7.7mois vs 5 mois, NS) par rapport au traitement conventionnel (choix du clinicien entre soins de support et cytarabine LD) chez les patients >65ans non éligibles à une induction(218). En 2016, une extension d'AMM était apportée pour les patients de moins de 65 ans non éligibles à la chimiothérapie intensive. Finalement, suite à une réévaluation par la commission en 2016, celle-ci demandait le déremboursement du produit devant l'absence de nouvelles données depuis 2013 et l'absence de service médical rendu. La décitabine n'a donc actuellement pas de place dans la stratégie thérapeutique des LAM en France. Aux États-Unis, la supériorité du régime 5 jours versus 10 jours fait toujours débat (219) et actuellement un essai de phase 3 (AML21) est en cours pour comparant décitabine 10 jours versus chimiothérapie intensive (NCT02172872).

Un 3^{ème} hypométhylant la guadecitabine (SGI-110), prodrogue de la décitabine résistant à la dégradation par la cytidine déaminase avec une demi vie plus longue, a été testé en phase 1/2 chez des patients >65 ans en 1^{ère} ligne. La dose optimale définie était de 60 mg/m²/j pendant 5 jours et le taux de RC/RCi était de 54% avec une survie médiane de 10.5 mois(220). Malheureusement, l'essai de phase 3 ASTRAL 1 randomisant la guadecitabine versus azacitidine, décitabine ou aracytine faible dose chez 815 patients en 1^{ère} ligne n'a pas montré de bénéfice en terme de RC et de survie (221). Une 2^{ème} étude de

phase 3 est actuellement en cours pour comparer à nouveau la guadecitabine versus traitement choisi par le médecin dans les LAM réfractaires. Elle est également en cours d'essai de phase 1/2 dans le contexte de rechute post allogreffe en association avec les DLI (NCT02684162) et dans les LAM R/R en association avec un PARP inhibiteur(NCT02878785).

Plusieurs autres hypométhylants de 2^{ème} génération ayant une meilleure biodisponibilité sont en cours de développement en phase 1/2(CP-4200, NPEOC-DAC, 2'3'5'triacetyl-5-azacytidine respectively, RX-3117)(206).

6.3.1.2.3.2 Inhibiteurs des histones déacétylases (HDACi)

Les HDAC sont apparues comme de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles de par leur surexpression et leur recrutement anormal dans les cellules cancéreuses, qui induit notamment une répression de la transcription de gènes suppresseurs de tumeur(222). Il en existe 18 différentes réparties en 5 classes selon leur répartition spatiale dans la cellule, les particularités chimiques de leur site d'action, les homologues avec les HDAC de levures initialement étudiées et selon leur rôle. Ainsi, les inhibiteurs des HDAC (HDACi) permettraient la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs dont l'expression est inhibée dans les cellules cancéreuses. Les HDACi sont un groupe hétérogène de molécules avec différents spectres d'action qui augmente l'acétylation des histones permettant ainsi la transcription de différents gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose (figure 13)(204).

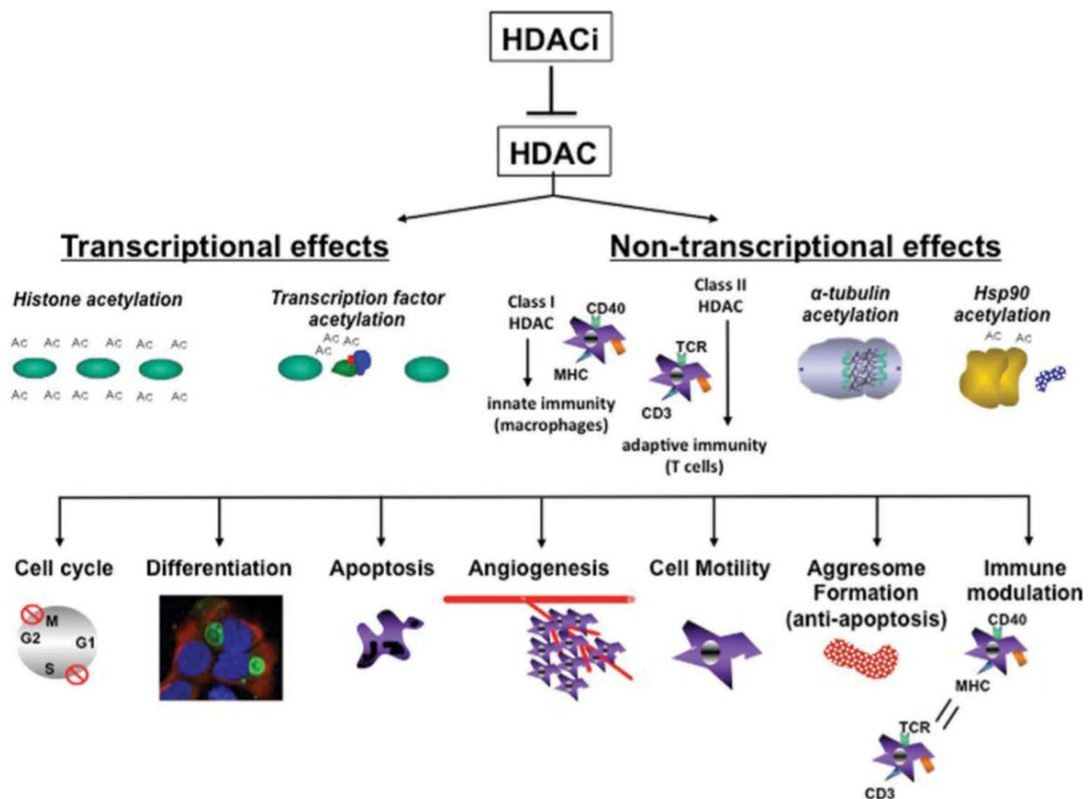


Figure 13 : Effets transcriptionnels et non transcriptionnels des HDAC selon (203)

Plusieurs études ont évalués ces agents en monothérapie avec des résultats globalement décevants par rapport à ceux obtenus dans les hémopathies lymphoïdes. Que ce soit avec le vorinostat, l’entinostat, le panobinostat, la rhomidepsine, le taux de réponse global variait de 0 à 16% (203,223–226) avec des réponses de courte durée. Ces données incitent donc à utiliser les HDACi en combinaison (voir plus bas).

6.3.1.2.3.3 Inhibiteurs des bromodomaines

Les bromodomaines sont des domaines peptidiques impliqués dans la reconnaissance des lysines ε-N-acétylées, présentes notamment au niveau des queues d’histones. Le protéome humain comporte quarante-six protéines à bromodomaine dont la famille des protéines BET (pour bromodomain and extra terminal domain). Celle-ci comporte

quatre membres : BRD2, BRD3, BRD4 et BRDT. Les trois premières ont une expression ubiquitaire, l'expression de BRDT étant restreinte aux cellules testiculaires. Les protéines BET contiennent deux bromodomaines N-terminaux (BD1 et BD2), qui se lient aux lysines acétylées des histones, mais aussi à d'autres protéines nucléaires. Les protéines BET jouent un double rôle dans la régulation de la transcription génique (Figure 14): elles régulent l'élongation de la transcription et ont un rôle de « mémoire » pour maintenir le programme transcriptionnel au décours de la réplication. Dans la LAM, elles augmentent notamment la transcription de *MYC*, en particulier BRD4 (227).

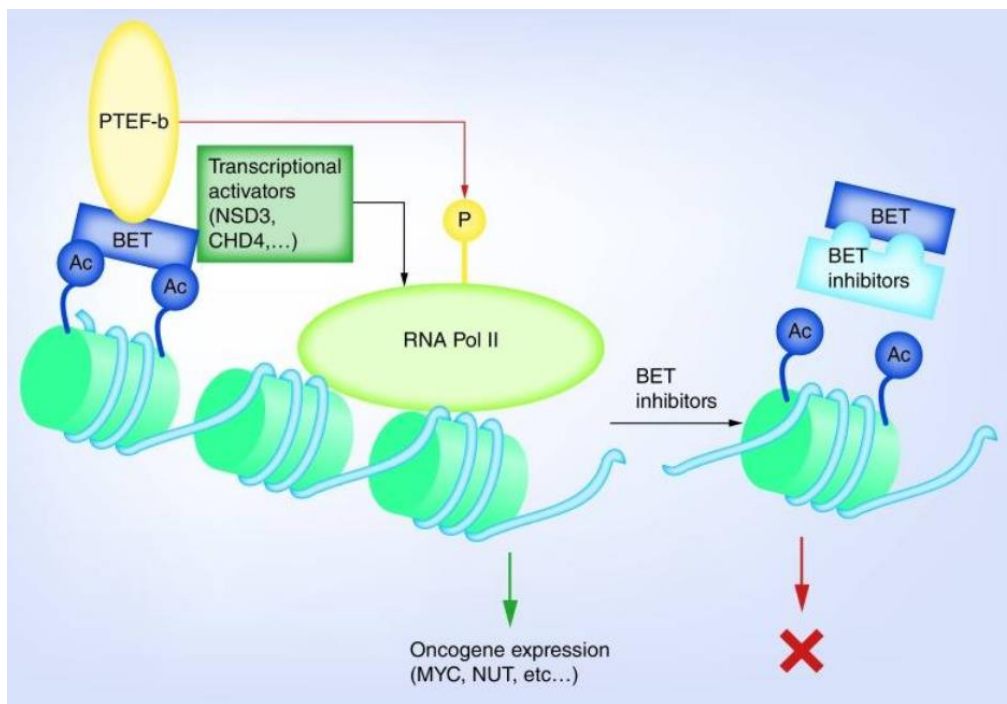


Figure 14 : Mode d'action des protéines BET et de leur inhibiteur d'après (228)

Dans les études pré cliniques, les inhibiteurs des bromodomaines BET (BETi) empêchent la liaison aux histones acétylées, entraîne entre autre une down régulation de cMYC et semblent avoir une efficacité préférentielle dans certains sous types de LAM : *MLL*, *FLT3+*, *NPM1+*, *IDH1/2+* et *inv3* (229).

Plusieurs BETi ont donc été ou sont en cours d'essai de phase précoce, avec pour le moment des résultats plutôt modestes en monothérapie puisque les 1ers résultats publiés concernent l'OTX015 évalué chez 36 patients R/R, avec l'obtention de 3RC/RCi durant entre 2 et 5 mois (230) et 2 autres patients une clairance blastique. La phase d'extension de l'essai a cependant été interrompue avec des raisons non communiquées. Les résultats préliminaires de l'ABBV075 (mivébresid) ont également été publiés sur 19 patients LAM R/R, 12 en monothérapie, 7 ABBV075+ venetoclax. Dans la cohorte monothérapie, sur 10 patients évaluables, 1 patiente était en RCi, le pourcentage de blastes avait baissé de moitié chez 4 patients, et la survie globale médiane était de 3.2 mois(231). Les autres essais sont toujours en cours avec une sélectivité plus ou moins forte pour BRD4 : FT-1101 (NCT02543879), OTX015 (NCT02698189, NCT02698176, NCT02296476, NCT02259114, NCT01713582), ABBV075 (NCT02391480), I-BET762(NCT01943851 et NCT01587703), CPI-0610 (NCT01949883, NCT02157636, NCT02158858, NCT02986919), PLX51107 (NCT02683395), ABBV-744 (NCT02391480), TEN010 (NCT02308761).

Le JQ1 a été évalué au sein de la cohorte BEAT AML (232) dans le cadre d'un essai virtuel sur 100 patients, via une simulation in silico de la sensibilité au JQ1 où il était montré une meilleure sensibilité des patients ayant une trisomie 7, une délétion du 7 ou du 5, une trisomie 8 mais aussi des mutations de *KRAS*, *NRAS*, *DUSP6*, *NF1*, *NPM1* et *FLT3* (232).

De nombreuses combinaisons sont à l'essai dans des études précliniques (228) devant l'observation de résistance aux BETi en grande partie dues à l'émergence de voies moléculaires alternatives.

6.3.1.2.3.4 Inhibiteurs de DOT1L

Le gène *MLL* code pour une HMT nommée MLL, responsable de la méthylation du résidu Lys4 de l'histone 3 (H3K4) permettant l'initiation de la transcription. Lorsque le gène *MLL* subit un réarrangement, la protéine MLL (dite onco-MLL) perd son activité. L'onco-MLL forme un complexe avec des partenaires protéiniques tels qu'AF4, AF9, AF10, ENL, ELL et recrute DOT1L, qui, via son activité catalytique (méthylation de H3K9) cause une surexpression des gènes impliqués dans la leucémogénèse (comme *HOXA9*, *HOXA10* et *MEIS1*)(233). Des études pré-cliniques d'inhibiteurs de DOT1L (EPZ004777, EPZ-5676) montraient un fort niveau de suppression de l'expression de *HOX* induisant une différenciation cellulaire et une activité anti leucémique (234).

Cependant, en monothérapie les résultats rapportés restent très modestes: seulement 2 répondeurs dans un essai de phase 1 avec EPZ-5676(pinometostat) sur 51 patients avec un réarrangement de *MLL* (235), probablement du fait d'une hétérogénéité au niveau des protéines de fusion MLL avec des niveaux de sensibilité différents aux anti DOT1L. En dehors des patients avec réarrangement de *MLL*, les patients avec mutations de *DNMT3A* et de *NPM1* semblent également être de bons répondeurs à cette thérapie (surexpression de *HOXA*)(236,237). Il ya actuellement une étude de phase 1/2 étudiant le bénéfice d'une association d'EPZ-5676 avec la chimiothérapie d'induction (NCT03724084). Le bénéfice de l'association avec des hypométhylants a été démontré en pré clinique mais pas encore chez l'homme (238).

6.3.1.2.3.5 Inhibiteurs de LSD1

Identifiée en 2004, Lysine-specific déméthylase 1A (LSD1) est une déméthylase capable de retirer des groupes mono et di methyl sur H3K4 et H3K9 résultant respectivement en une répression et une activation transcriptionnelle(239).

LSD1 est fortement exprimé dans environ 60% des LAM et notamment dans les cellules souches leucémiques suggérant son rôle de régulateur positif de prolifération et d'auto-renouvellement et négatif sur la différenciation cellulaire, en faisant ainsi une cible thérapeutique intéressante. Des études récentes suggèrent que l'inhibition de LSD1 réactiverait la voie du récepteur ATRA. A l'heure actuelle, seules des données pré cliniques sont disponibles et démontrent une activité anti leucémique prometteuse en inhibant la prolifération et en restaurant la différenciation myéloïde dans les blastes, avec une activité renforcée dans les LAM avec réarrangement de *MLL* ou de *RUNX1*, les *NPM1* mutées et celles avec un blocage de la lignée mégacaryocytaire ou erythroïde. Leurs effets sont d'ailleurs augmentés en association avec ATRA et HDACi avec peu de toxicité (240,241).

Quelques essais de phase 1 et ½ sont actuellement en cours, mais les résultats ne sont pas encore disponibles (NCT02842827, NTC02273102, NCT02261779).

6.3.1.2.3.6 Les combinaisons

Devant des résultats décevants pour la plupart des molécules en monothérapie, de nombreux essais ont donc évalué ces thérapies en combinaison que ce soit avec d'autres thérapies influençant l'épigénétique mais aussi des chimiothérapies conventionnelles et d'autres thérapies ciblées.

6.3.1.2.3.6.1 Hypométhylants et autres thérapies épigénétiques

La combinaison azacitidine et HDACi a également donné des résultats décevants dans la LAM et les SMD de hauts risques dans 2 études randomisées de phase 2 ainsi qu'une méta-analyse de 7 études sur 922 patients, avec l'absence de bénéfice retrouvé par rapport à l'azacitidine en monothérapie, et une augmentation de la toxicité à l'origine de nombreux arrêts de traitement (242,243). Cependant, les HDACi utilisés dans ces essais étaient

relativement hétérogènes en termes de cibles cellulaires et pléiotropes ce qui peut expliquer cette toxicité surajoutée, et que de ce fait le délai d'exposition insuffisant à la drogue peut en partie expliquer ces résultats décevants. Prebet et al. émettait également l'hypothèse que l'entinostat étant un inhibiteur du cycle cellulaire, il empêchait donc l'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN (242). Il persiste un espoir avec les nouveaux HDACi et notamment le pan-HDAC pracinostat, évalué en phase 2 chez des LAM sujets âgés en combinaison avec azacitidine avec des taux de réponse globale de 52% et RC 42%, et une survie globale médiane de 19.1 mois, ce qui dépasse les résultats obtenus avec azacitidine seule(244). De manière surprenante, cet avantage n'était pas retrouvé chez les patients avec SMD de haut risque, avec une fois de plus une augmentation de la toxicité dans le bras association ayant conduit à des arrêts de traitement (245). Un essai de phase 3 est actuellement en cours chez les patients avec LAM au diagnostic en combinaison avec azacitidine (NCT03151408). La décitabine en association avec HDACi a également donné des résultats décevants dans quelques essais dont une phase 2 avec acide valproïque (246) rapportant un taux de réponse global 51% (décitabine seule) versus 35% (combinaison) et une survie médiane de 9.6 mois versus 7.9 mois.

L'association anti IDH1/2 et azacitidine a déjà été traité dans les chapitres correspondants.

Par ailleurs, des études pré cliniques démontrent un effet synergique de l'azacitidine avec les inhibiteurs de DOT1L (238) dans la LAM avec réarrangement de MLL.

Concernant les anti EZH2, des données pré cliniques récentes retrouvent également un effet synergique avec les hypométhylants notamment avec la décitabine (247) mais aussi avec l'HDACi panobinostat (248).

6.3.1.2.3.6.2 Agents épigénétiques et chimiothérapies

In vitro, il a été montré un effet synergique entre hypométhylants et anthracycline + cytarabine, entre autre expliqué par le fait que l'azacitidine a la capacité, via une kinase deoxycytidine de phosphoryler la cytarabine et de la rendre ainsi active (213). Les hypométhylants serviraient également de chimiosensibilisateurs en restaurant l'activité des gènes suppresseurs de tumeurs. Malheureusement, bien que les résultats de phase 1 aient été encourageants (250,251), l'essai randomisé de phase 2 AML-AZA portant sur 214 LAM du sujet âgé candidats à l'induction n'a pas montré de bénéfice à l'association azacitidine + induction, et décrivait même une augmentation significative de la toxicité (252). D'autres essais de phase 2 sont actuellement en cours (NCT03417427, NCT01839240, NCT02275663).

Dans une méta-analyse récente portant sur 24 essais randomisés et 1557 patients (594 LAM et 590 SMD), la décitabine combinée à CAG (Cytarabine, Aclarubicine, G-CSF) était comparée à décitabine seule ou CAG seul. Le régime décitabine + CAG entraînait significativement plus de RC (RR=1.63, 95% CI=1.43-1.85, $P < 0.000 01$) sans augmentation de la toxicité (253).

Les HDACi ont eux aussi montré une activité synergique avec plusieurs chimiothérapies de type analogues nucléosidiques, anthracyclines, et inhibiteurs des topoisomères, notamment via le fait qu'ils maintiendraient la chromatine en conformation ouverte augmentant ainsi l'efficacité des drogues conventionnelles (254).

Cette association a été testée dans plusieurs essais, avec une fois de plus des résultats plus ou moins bons. Une 1^{ère} étude de phase 2 menée sur 75 LAM au diagnostic et SMD de haut risque retrouvait des taux de réponse globale de 85% et de 100% chez les patients *FLT3 ITD+*, sans augmentation de toxicité avec vorinostat, cytarabine et idarubicine (255). L'étude SWOG 1203 est un essai clinique de phase 3 comparant une induction 3+7

avec daunorubicine, une avec idarubicine + cytarabine hautes doses, et une avec idarubicine + vorinostat chez 738 LAM<60 ans au diagnostic. Les taux de RC étaient comparables entre les 3 bras (75–79%) avec des meilleurs résultats pour les patients à cytogénétique favorable dans le bras 3+7 (256). Dans une cohorte de phase 1 portant sur 21 patients avec une LAM R/R ou secondaire, vorinostat + étoposide et cytarabine atteignaient 33% de taux de RC/RCi avec une toxicité acceptable à la dose de 200mg 2 fois par jour (225).

Enfin, chez les patients >65 ans éligibles pour une induction, l'ajout du panobinostat permettait l'obtention d'une RC dans 64% des cas avec une médiane de survie globale de 17 mois et la maintenance avec panobinostat seul permettait une diminution de la MRD chez 4/5 patients MRD+ avant maintenance, et une négativation chez 2/5 patients(257).

6.3.1.2.3.6.3 Hypométhylants et autres thérapies ciblées

Ces associations concernent les hypométhylants + les anti BCL2 et les anti FLT3 qui ont déjà été traités précédemment.

6.3.1.2.3.6.4 Hypométhylants et immunothérapie

Le rationnel de cette association vient du fait que les hypométhylants augmenteraient l'expression d'antigènes associés aux leucémies notamment le NY-ESO-1 and MAGE-A, celles du CMH de classe 1 et des molécules de co-stimulation (ICAM1, CD80, CD86) (258,259) à l'origine d'une activation de la réponse immune. Hors, d'un autre côté, ils la freinent en augmentant l'expression des molécules du checkpoint telles que le programmed cell death (PD)-1/programmed death ligand (PD-L)1 et cytotoxic T-lymphocyte-associated protein (CTLA)-4 (figure 15) qui contribuent à la résistance aux hypométhylants (260,261), et qui du coup incite à associer des inhibiteurs du checkpoint. Par ailleurs, dans

une étude pré clinique sur des cellules de mélanome, un pré traitement par azacitidine entraînait une augmentation de la réponse aux anti CTL4 (262).

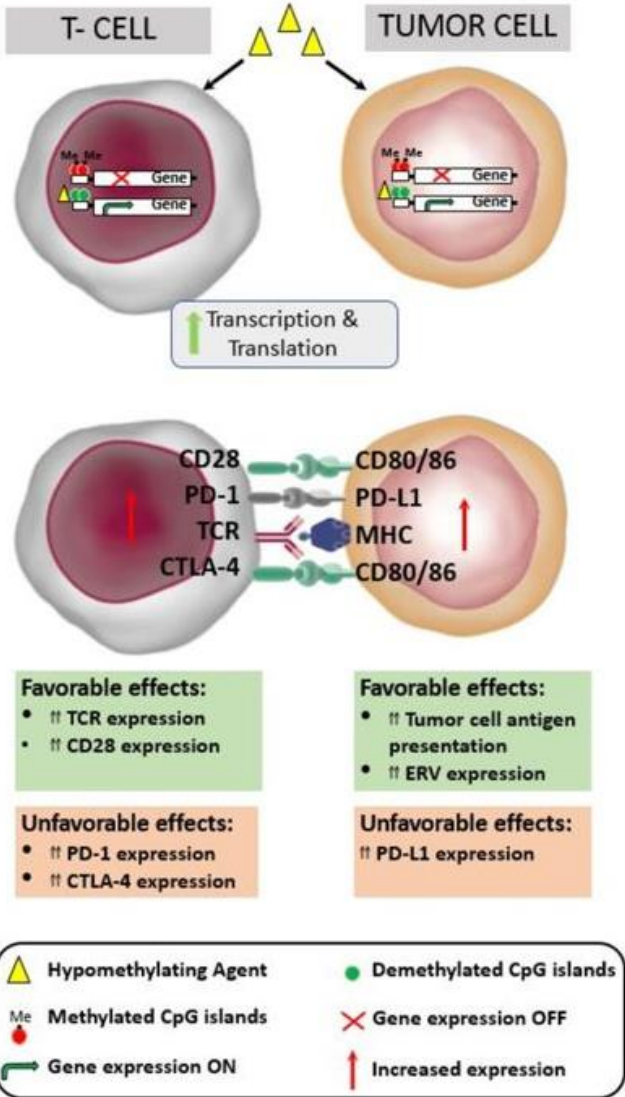


Figure 15: Illustration des effets des hypométhylants sur les cellules T et tumorales (260)

Les associations azacitidine + nivolumab (cohorte 1) et azacitidine + nivolumab + ipilimumab (cohorte 2) ont été rapportées chez des patients de plus de 65 et avec LAM R/R(263). Les doses étaient de 75 mg/m²/j de J1 à J7 pour l’azacitidine, 3 mg/kg à J1 et J14 pour le nivolumab et 1 mg/kg toutes les 6 semaines pour l’ipilimumab. Soixante-dix patients R/R ont été inclus dans la cohorte 1, avec un taux de réponse globale de 33 % incluant 15

RC/RCi (22%). Les 29 patients (42%) étant en RC/RCi/RP/Hi (Hematological Improvement)/SD avaient une SG significativement améliorée par rapport aux non-répondeurs (58 %) [16,1 versus 4,1 mois [p <0,001]]. Seuls 14 patients étaient évaluable dans la cohorte 2, avec 6 RC/RCp/RCi (43 %).

L'essai clinique associant azacitidine et atezolizumab a été stoppé pour des problèmes de tolérance.

Par ailleurs, de nombreuses études sont en cours évaluant des hypométhylants avec différents inhibiteurs du checkpoint (figure 16): inhibiteurs de PD-1 (nivolumab NCT02397720 et pembrolizumab NCT02845297), inhibiteurs de PD-L1 (durvalumab NCT02775903), et les inhibiteurs de CTLA-4 (ipilimumab NCT02890329, NCT02397720).

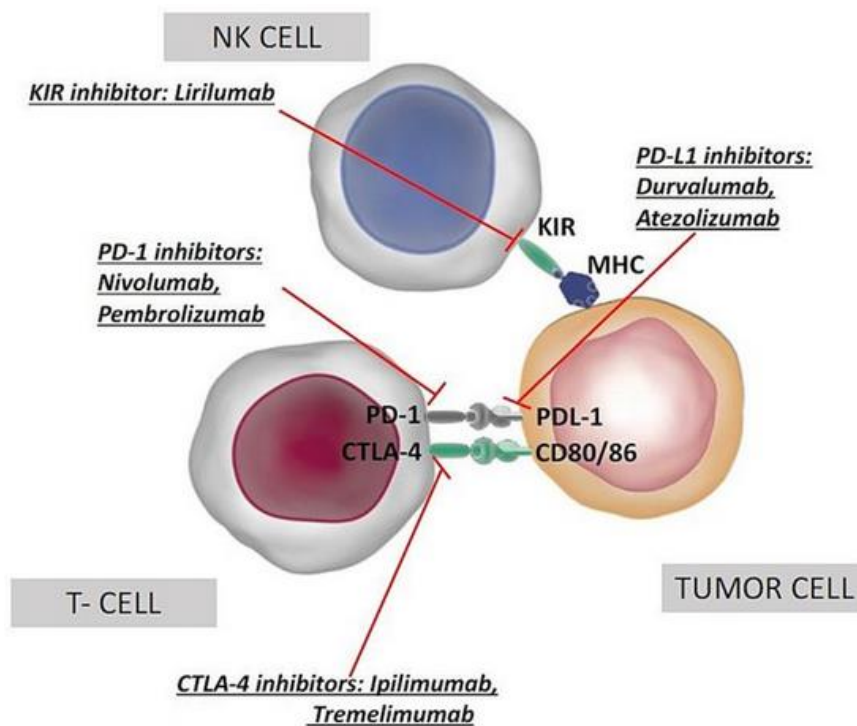


Figure 16 : représentation des différents inhibiteurs de check point en cours d'évaluation en association avec azacitidine(260).

6.3.1.2.4 La voie hedgehog

La voie hedgehog est l'une des voies de signalisation les plus impliquées dans les cancers. Les mutations ou la dérégulation de cette voie sont directement liées à la prolifération et la différenciation non contrôlées des cellules ou à une accélération de la croissance tumorale. La voie est inactive lorsque PTCH (*Patched*) se lie à la protéine SMO (*smoothened*) et en inhibe l'activité. Un complexe de protéines cytoplasmiques liées aux microtubules amène le clivage de ci (facteur de transcription *cubitus interruptus*), un répresseur transcriptionnel qui exerce son action dans le noyau. La voie est active lors de la liaison du ligand hh (hedgehog) à PTCH qui libère SMO qui va s'accumuler dans le cil primaire. Il s'en suit une activation des voies d'aval avec notamment l'activation des facteurs de transcription GLI qui vont migrer dans le noyau afin d'activer la transcription de gènes cibles impliqués dans le développement (c-MYC, BCL2, and SNAIL) (264). D'autres protéines sont capables de réguler GLI1 en dehors de la voie Hedgehog, comme FLT3, TGF β et les protéines RAS (Figure 17).

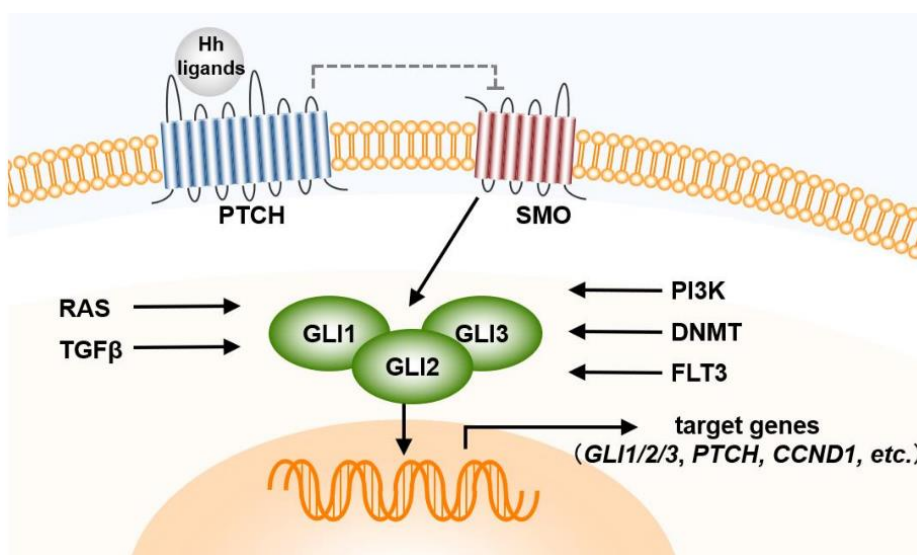


Figure 187: Fonctionnement de la voie Hedgehog.

Dans la leucémie, la voie hedgehog est activée et va jouer un rôle fondamental dans la survie et dans la résistance des cellules aux drogues via les enzymes UGT1A1 responsables d'une glucuronidation de certaines drogues à l'origine d'une modification de leur métabolisme.

Du fait du cross talk entre la voie canonique de hedgehog et d'autres voies de signalisation, la monothérapie par anti Hedgehog est peu efficace et des combinaisons doivent être envisagées.

6.3.1.2.4.1 Le vismodegib

Le vismodegib est un anti SMO ayant l'AMM en France depuis 2013 dans le traitement des carcinomes basocellulaires.

Dans la LAM, un essai de phase 1 sur 38 patients R/R a rapporté des résultats très modestes en monothérapie avec un TRG de 6.1% et une médiane de survie globale de 3.4 mois. Le traitement était en revanche bien toléré avec les effets secondaires les plus courants de type fièvre, nausées, dysgueusie et épistaxis(265). Un essai de phase 2 associant vismodegib à ribavarine ou décitabine a été initié en 2014, mais on ne dispose pas de mises à jour récentes (NCT02073838).

6.3.1.2.4.2 Le glasdégib

Le glasdégib, anti SMO, fait partie des nouvelles thérapies ciblées récemment autorisées par la FDA (2018) à la dose de 100mg par jour chez les patients LAM âgés >75ans ou non éligibles à une induction. Cette autorisation s'est basée sur l'étude de phase 2 BRIGHT AML 1003, qui randomisait cytarabine (20 mg × 2/j, 10 jours sur 28) ± glasdégib 100 mg, 1 fois/j p.o. chez 132 patients âgés de plus de 75 ans ou non éligibles à l'induction, dont 116 LAM et 16 SMD avancés, en 1^{ère} ligne. Le taux de RC était de 3% dans le bras cytarabine versus à 18 % pour cytarabine + glasdegib et la SG de 4 versus 8 mois (HR = 0,46).

Etrangement, le taux de RC avec la cytarabine faible dose était beaucoup moins élevé que celui décrit dans la littérature. La tolérance était bonne avec pour effets secondaires les plus fréquents une dysgueusie (23 %), des spasmes musculaires (20 %), une alopecie (10 %) impliquant un arrêt du traitement dans environ 5 % des cas seulement(266).

Une autre étude de phase 2 étudiait le glasdegib plus chimiothérapie d'induction chez 69 patients en 1^{ère} ligne LAM ou SMD de haut risque et retrouvait un taux de RC de 46.4%, avec une médiane de SG de 14.9 mois(267). Un essai de phase 3 randomisé contre placebo, en double aveugle évalue actuellement le glasdegib en combinaison avec chimiothérapie d'induction ou azacitidine (NCT03416179).

6.3.1.2.4.3 Autres inhibiteurs de la voie Hedgehog

D'autres inhibiteurs sont en cours d'essais en phase précoce. Le sonidegib est un anti SMO ayant également une interaction avec les voies IGFR1, PI3K, et MRP1 et qui a montré un bon profil de tolérance et des signes cliniques d'activité intéressants dans un essai de phase 1(268). Des inhibiteurs de GLI sont également en cours d'essais précliniques tel que GANT-61 en association avec un anti FLT3(269).

6.3.1.2.5 Les voies de signalisation activées par les RTK

Les voies de signalisation sont fréquemment dérégulées dans le cancer notamment celles impliquées dans la survie cellulaire et la prolifération cellulaire, activées par les récepteurs des tyrosine kinases (RTK). Les RTK présents à la surface cellulaire recrutent et activent des protéines qui relaient le signal en aval. Plusieurs voies peuvent être ainsi suractivées du fait de mutations sur l'un des composants : la voie RAS, la voie PI3K et la voie AKT, en faisant des cibles thérapeutiques potentielles (Figure 18).

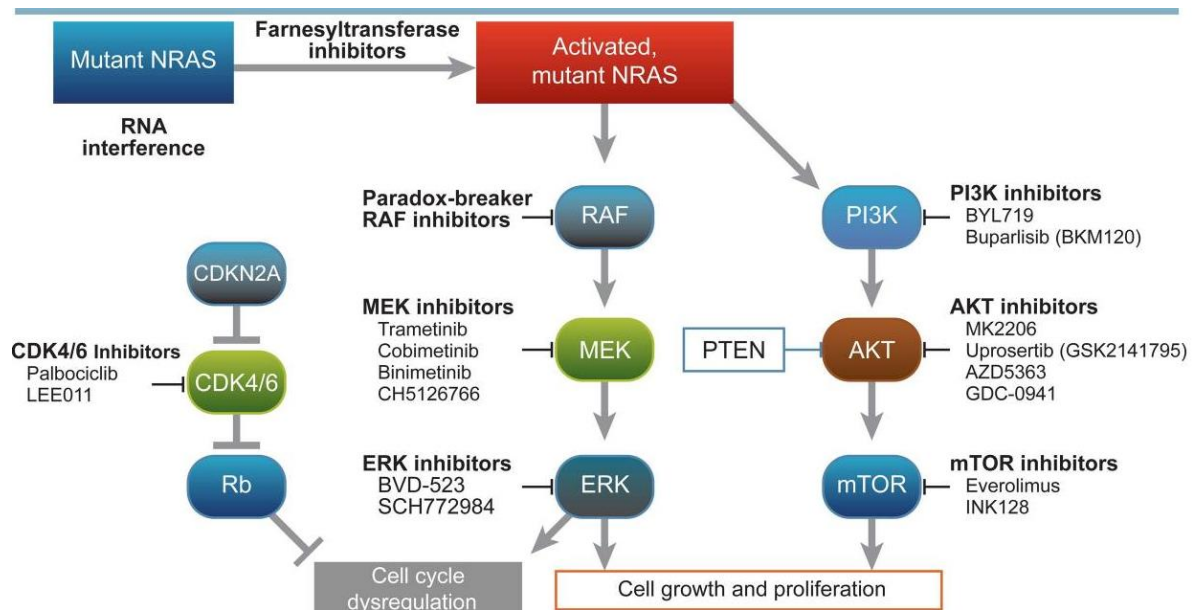


Figure 18 : Principales voies de signalisation impliquées dans le cancer et les thérapeutiques potentielles associés d'après

6.3.1.2.5.1 La voie RAS/RAF/MEK

La voie RAS est fréquemment altérée dans la LAM (déjà traitée plus haut) et est donc une cible thérapeutique intéressante.

6.3.1.2.5.1.1 Le ciblage direct de RAS

Le ciblage direct de Le ciblage direct de NRAS n'a jusqu'à présent pas donné de résultats très probants. La classe principale d'inhibiteurs directs de NRAS est les inhibiteurs des farnésyl transférases (IFT), car la farnésylation des résidus cystéine dans l'oncoprotéine RAS avant son insertion dans la membrane est une étape essentielle à son activité oncogénique. Un essai de phase 1 a démontré l'activité anti leucémique du tipifarnib, mais qui reste très modeste en monothérapie (6% de RC parmi 44 LAM R/R, sans connaissance du statut RAS)(270) en partie du fait que NRAS et KRAS subissent une modification lipidique via la géranylgeranyl transférase quand la farnésyl transférase est inhibée maintenant ainsi l'activation. Plusieurs essais de phase 2 ont montré des taux de RC allant de 1% à 14% avec

des médianes de survie globale dépassant les 1an pour les répondeurs, mais aucune de ces études ne retrouvaient de corrélations entre la réponse au tipifarnib et le statut *RAS* (271–273). La combinaison IFT + inhibiteurs des géranylgeranyl transférases a été testé mais est trop toxique (274).

L'ARN interférence est une autre piste en cours d'exploration afin de cibler cette fois l'ARNm à l'origine de la protéine *RAS* via des small interfering RNAs (siRNA) ou des microRNA (275,276).

6.3.1.2.5.1.2 Le ciblage indirect de *RAS* via ses effecteurs

Les anti MEK ont démontré leur potentielle utilité en pré clinique dans la LAM (277). Le selunitinib, un anti MEK 1/2 a donné des résultats décevants en phase 2 sur une cohorte de LAM R/R ou >60 ans en 1^{ère} ligne sans aucune réponse parmi les 7% mutés *NRAS* et avec un taux de réponse global de 17% sans aucune RC (278). Le tramétinib et le binimétinib donnent des résultats un peu plus encourageants dans 3 essais de phase 2 chez des patients LAM R/R ou >60ans en 1^{ère} ligne, avec des taux de réponse globale variant de 20 à 28% chez les patients ayant une mutation de *RAS* versus 3 à 20% chez les *RAS* non mutés, et des taux de RC variant de 8 à 12% chez les *RAS* mutés versus 0% chez les non mutés(279,280). Plusieurs essais de phase 2 d'anti MEK en combinaison sont en cours (avec un pan AKT NCT01907815, avec idarubicine et cytarabine NCT02089230, avec un anti FLT3 NCT02418000), l'inhibition unique de MEK étant insuffisante pour ralentir la croissance tumorale.

6.3.1.2.5.2 La voie PI3K/AKT/Mtor

Cette voie est également à la base de cascade de signalisation impliquée dans la croissance cellulaire, la prolifération, la survie et la motilité, réponses cellulaires impliquées dans la progression tumorale. Elle est activée de manière constitutive dans la LAM dans plus de la moitié des cas (281) mais aussi entre autre par la perte de *PTEN* (régulateur négatif de la voie) ou encore une mutation de *PTPN11*, ce qui en fait une cible intéressante, confirmée par des études pré cliniques(282). Il n'y a à ce jour qu'un seul essai clinique dans la LAM avec un anti PI3K, le BKM-120 (bupilarsib), testé sur 14 patients donc 12 LAM R/R, mais sans aucune réponse hormis une maladie stable et une médiane de survie de 75 jours(283).

Les inhibiteurs de MTOR ont été évalués dans la LAM dans des essais de phase précoce en combinaison avec d'autres thérapies comme sirolimus + MEC (phase 1, taux de réponse global 22% (284)) et temsirolimus et clofarabine doses faibles (phase 2, taux de réponse global 21% (285)), et plusieurs essais sont cours (NCT01869114, NCT01822015).

6.3.1.3 Cible à la surface du blaste : l'immunothérapie

6.3.1.3.1 Anticorps simples

Le seul ayant l'AMM à ce jour est le gemtuzumab ozogamycine, anti CD33 déjà abordé dans la partie traitement standard.

L'IMGN779, un autre anti CD33 couplé à l'indolino-benzodiazépine (*Cortes JE et al., abstr. 26*) a été testé en phase 1 chez 50 patients R/R ayant au moins 20% de blastes exprimant le CD33 ; 41 % ont présenté une diminution de plus de 30 % des blastes dans la moelle, avec un profil de tolérance acceptable.

Le récepteur de l'IL3 ou CD123 est également une cible thérapeutique prometteuse car il est surexprimé par les blastes myéloïdes et les cellules souches leucémiques et a démontré une cytotoxicité dépendante de l'anticorps intéressante en pré-clinique(259). Plusieurs anticorps ont été ou sont en cours d'évaluation comme le CSL362 et le SL-401 (NCT02270463).

Des anti-CD133 et des anti-CD66 sont également à l'étude en pré-clinique(259).

6.3.1.3.2 Anticorps bispécifiques

L'anticorps bispécifique anti CD3/CD33 est en cours de phase 1 dans les LAM R/R, et les résultats préliminaires ont été présentés à l'ASH 2018 (*Ravandi F et al., abstr. 25*).

L'AMG330 était administré en perfusion continue à des doses progressivement croissantes chez 35 patients inclus dans 12 cohortes de doses différentes. Lors de l'escalade de doses, la toxicité la plus notable a été l'apparition d'un syndrome de relargage cytokinique (SRC) qui a conduit à modifier le schéma d'administration pour faire une préphase de 4 jours à faibles doses (10 µg/j puis 60 µg/j pour les derniers patients) suivie d'une exposition au palier de dose protocolaire défini, ainsi que l'administration préventive d'une seule dose de corticoïdes. Deux RC ont été observées à 240 µg/j et 2 RCi à 120 et 240 µg/j.

Les résultats de phase 1 de deux anticorps bispécifiques CD3/CD123 ont été présentés à l'ASH 2018, le XmAb14045 (NCT02730312) et le flotetuzumab (NCT02152956).

Le flotétuzumab a été testé chez 30 patients à la dose de 500 ng/kg/j. La survenue d'un SRC était constante, de grade supérieur ou égal à 3 chez 13,3 % des patients. Le taux de réponse globale était de 22 % et le taux de RC/RCi est de 19 % avec une différence notable chez les patients réfractaires primaires (31 %) et les patients en situation de rechute (0 %). Le XmAb14045, administré de façon intermittente à 1,3-2,3 µg/kg une fois par semaine, a été

évalué chez 63 patients souffrant d'une LAM en rechute/ réfractaire (*Ravandi F et al., abstr. 763*). Un SRC est survenu chez 49 patients (77 %), dont 11 SRC de grade supérieur ou égal à 3. Le XmAb14045 semble avoir une activité antileucémique dans cette population, avec un taux de RC/RCi de 23 %.

6.3.1.3.3 **CAR-T cells**

L'approche des CAR-T cells s'appuie sur des cellules T cytotoxiques autologues qui sont modifiées génétiquement pour produire un récepteur T artificiel ciblant les cellules leucémiques. Cette technique est déjà validée pour les LAL réfractaires de l'adulte jeune ainsi que pour les lymphomes B diffus à grandes cellules. A l'heure actuelle, les essais de CAR-T cells dans la LAM sont encore peu nombreux, probablement du fait d'une hétérogénéité des cellules souches leucémiques.

Avec le CD33, de nombreuses cibles sont en cours d'essais pré cliniques ou en phase précoce comme le CD123, CLL1, Lewis Y, NKG2D and FLT3. Dans le 1^{er} essai de phase 1 sur l'homme, le CAR-T cell CLL1-CD33 a permis l'obtention d'une RC chez une fillette de 6ans, qui a bénéficié d'une allogreffe dans la foulée (FangLiu, Blood 2018).

6.3.1.3.4 **Inhibiteurs du check point**

Il a été précédemment montré que la moelle osseuse des patients LAM était un micro environnement inflammatoire dans lequel les lymphocytes T exprimaient de plus forts taux de marqueurs d'activation (CD5, CD69, OX40) mais aussi de molécules inhibitrices de surface en comparaison des sujets sains (PD1) (260). Il a été également montré que plus on avançait dans la progression de la maladie, plus la proportion de PD-1 sur les lymphocytes T médullaires augmentait, et de manière similaire, l'expression de PDL-1 est plus importante à

la surface des blastes et augmente avec les rechutes. Autrement dit, la voie PD-1/PDL-1 contribue à la dormance tumorale et à la persistance au long terme des cellules leucémiques, en faisant une cible thérapeutique intéressante.

Les données préliminaires montrent que les anti-PD1 ont une activité limitée en monothérapie dans la LAM et les SMD, notamment le nivolumab qui n'apportait aucune réponse clinique en monothérapie en phase 1 (260).

Les associations avec les hypométhylants semblent plus prometteuses et ont déjà été abordées plus haut.

L'association nivolumab + chimiothérapie intensive (Assi R et al., abstr. 905) a été testé sur 41 patients âgés de 18 à 35 ans en première ligne par idarubicine, cytarabine et nivolumab (3 mg/kg à partir de J24 puis tous les 15 jours jusqu'à 1 an) ; 77 % étaient en RC/RCi et 53 % avaient une MRD négative en cytométrie en flux. Après 17,2 mois de suivi médian, la SG était de 18,5 mois (extrêmes : 0,5-30,4). Six patients avaient présenté des complications auto-immunes de grade 3-4. Quarante et un pour cent ont été allogreffés, sans excès de toxicité ni de GVH sévère, confirmant la faisabilité de cette approche.

6.3.1.4 Cible au niveau du micro-environnement

Les LAM se développent via l'altération et le détournement du micro environnement qui va assurer la quiescence et la survie des cellules souches leucémiques. De même la rechute est facilitée par les effets anti-apoptotiques, anti-différentiation, et prolifératifs de la niche hématopoïétique. Les interactions molécules d'adhésions/ligands exploitées actuellement dans la LAM sont VLA-4 avec VCAM-1, VLA-4 et CD44 et E-selectine, E-selectine ligand-1 et E-selectine (figure 19).

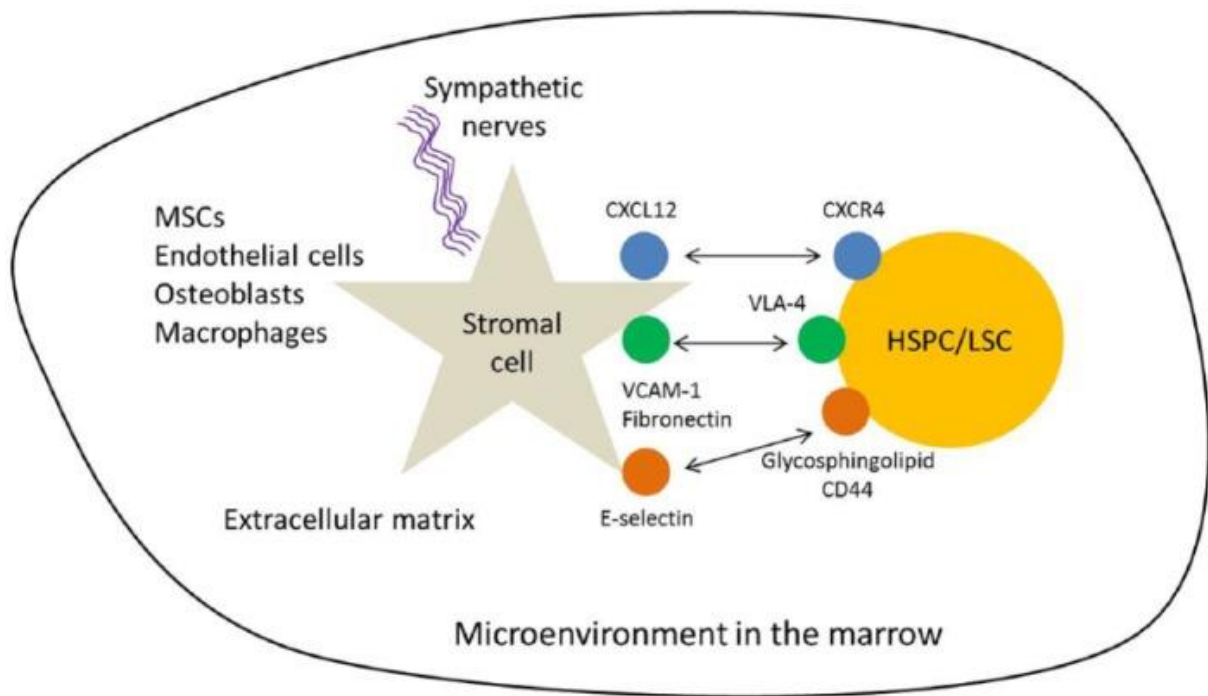


Figure 19 : Interactions entre le micro environnement et les cellules souches hématopietiques normales et leucémiques (286)

6.3.1.4.1 Inhibiteurs de CXCR4/CXCL12

L'interaction CXCR4/CXCL12 est une cible intéressante étant donné son implication dans le « homing », la quiescence et la prolifération des blastes. Les inhibiteurs de CXCR4, en combinaison avec de la chimiothérapie standard, ont donné des résultats encourageants que ce soit en pré clinique ou dans des essais précoces. Les études pré cliniques reportent une diminution de l'adhésion et de la migration, l'induction d'une différenciation cellulaire et la suppression de l'effet protecteur du stroma à l'origine d'une augmentation de l'apoptose et de la chimiosensibilité. L'AMD3100, plus connu sous le nom de plerixafor, est un inhibiteur de CXCR4 approuvé par la FDA pour la mobilisation des cellules souches avant autogreffe en contexte de myelome et lymphome. Dans le contexte de LAM R/R, le plerixafor en association avec de la chimiothérapie (mitoxantrone, etoposide and

cytarabine) apportait un taux de RCi de 46% chez 52 patients (287). En 1^{ère} ligne, le taux de RC était de 67% en combinaison avec daunorubicine et cytarabine, et de 43% en association avec décitabine chez des patients âgés avec une durée moyenne de réponse de 4.5 mois (288). D'autres études ont soulignées l'impact positif d'autres anti CXCR4 l'Ulocuplumab, BL-8040 (BLT40) et LY2510924 (289). Ces molécules sont globalement bien tolérées avec pour effet secondaire principal une hyperleucocytose (290).

6.3.1.4.2 Inhibiteurs E-Selectine

Les blastes de LAM R/R expriment davantage de E-selectine que les blastes de LAM de novo, suggérant un rôle de l'adhésion des blastes au stroma dans les maladies réfractaires. Le GMI-1271 est un inhibiteur spécifique de la E-selectine qui permet une potentialisation des effets de la chimiothérapie et une diminution de la charge tumorale dans des modèles xénogreffes. Un essai de phase ½ a étudié le GMI 1271 en association avec MEC (mitoxantrone, etoposide and cytarabine) chez 19 patients avec LAM R/R ou âgés non antérieurement traités et reportait un taux de RCi de 47% (42% de RC).

6.3.2 Apport des tests fonctionnels

Nous venons de voir que dans de nombreux cas, les thérapies ciblées exploitent des vulnérabilités cellulaires qui ne sont pas retranscrites par la génomique. De même, bien que de plus en plus de cibles moléculaires soient identifiées, il existe encore trop peu de paires cible mutationnelle/drogue effectives en pratique clinique. En effet, parmi les gènes et chromosomes altérés dans plus de 5% des cas, *FLT3*, *NPM1*, *DNMT3A*, *NRAS*, *TET2*, *-7/7q*, *+8/8q*, *IDH2*, *CEBPA*, *RUNX1*, *PTPN11*, *-5/5q*, *IDH1*, *TP53*, *SRSF2*, *inv(16)*, *MLL* et *WT1*, seuls *FLT3*, *IDH1/2* et *del5q* sont actuellement ciblables. Enfin, de nombreuses thérapies ciblées

sur une anomalie moléculaire n'entraînent en réalité qu'une inhibition partielle de la voie de signalisation et sont à l'origine de résistances du fait d'une forte plasticité et adaptation de la cellule cancéreuse (291).

Ces arguments renforcent l'idée que les données génomiques ne sont plus suffisantes à elle seules pour guider une thérapie personnalisée et qu'il faut désormais coupler les analyses moléculaires à des tests fonctionnels, tels que la transcriptomique, la protéomique ou l'étude du profil de sensibilité aux drogues (111) afin d'élargir la liste des drogues potentiellement actives chez un individu.

6.3.2.1 Les tests de drogues ex vivo

Ce type d'approche est en fait utilisé depuis des dizaines d'années dans le domaine de la bactériologie pour la réalisation des antibiogrammes(292) et dans la leucémie, depuis les années 80 pour prédire la réponse aux drogues d'induction (293–295).

Il existe à l'heure actuelle plusieurs techniques de testing de drogues ex vivo avec des avantages et des inconvénients pour chacune comme bien décrit par Letai et al. (Table 3) (111).

Method	Number of drugs testable	Model cost per patient sample	Incremental cost per drug tested	Time until result	Specialized equipment/procedure
2D culture	High (thousands)	Low	\$	Days to weeks	No
3D culture	High (thousands)	Medium	\$	Weeks to months	No
PDX models	Low (up to a dozen)	High	\$\$\$	Months	Yes
Dynamic BH3 profiling	High (thousands)	Low	\$	Hours to days	No
Mass accumulation rate	Low (up to a dozen)	Low	\$	Days	Yes
Implantable devices	Medium (dozens)	High	\$	Days	Yes
CIVO	Medium (dozens)	High	\$	Days	Yes

Values are the author's best estimates based on published information.

Table 3 : Comparaison des différentes techniques de tests de drogues

Les tests de drogues ex vivo ou chimiogrammes sont une technique 2D relativement simple et peu coûteuse permettant de tester simultanément des dizaines de drogues ex vivo, à des concentrations différentes afin d'établir un profil de sensibilité aux drogues pour un patient donné en l'espace de quelques jours.

En 2017, Snidjer et al. nous présentaient les résultats intermédiaires de la première étude prospective démontrant la réussite du profilage monocellulaire de la réponse ex vivo(296). Le but de l'étude était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de test de drogues ex vivo associées à de la pharmacoscopie (combinaison de microscopie à fluorescence à haut débit avec une analyse d'image à cellule unique) chez des patients atteints de pathologies hématologiques agressives. Elle se présentait en deux parties : 1) une évaluation rétrospective de 20 patients LAM ayant reçu un traitement d'induction : On retrouvait une exactitude de 88,1 % en termes de prédiction rétrospective de la réponse à la chimiothérapie; 2) une étude prospective de 48 patients atteints de pathologies hématologiques réfractaires ; 17 patients recevaient un traitement guidé par pharmacoscopie, 13 patients un traitement sélectionné par le médecin. Letaux de réponse globale était de 88 % avec le traitement guidé par pharmacoscopie contre 24 % avec le traitement le plus récent (RC : 24,38 ; P = 0,0013) et 38 % chez les patients recevant le traitement choisi par le médecin. La SSP médiane était de 22,6 semaines avec le traitement guidé par pharmacoscopie contre 5,7 semaines avec le schéma le plus récent (RR : 3,14 ; P = 0,0075).

En 2018, Swords et al. étudiaient à leur tour le bénéfice clinique de l'utilisation des chimiogrammes dans une étude pilote de 12 patients avec LAM R/R. Quatre patients étaient sélectionnés pour bénéficier d'un traitement guidé par le DST et 8 patients recevaient un

traitement non guidé. Il y avait significativement plus de réponses dans le groupe avec thérapie personnalisée que dans le groupe standard, bien que cela puisse être influencé par une différence d'âge (médiane d'âge 37ans dans le groupe personnalisée versus 65 dans le groupe standard). De plus, l'approche personnalisée n'entraînait pas de retard à l'initiation d'un traitement comparativement au groupe standard (297).

6.3.2.2 La chimiogénomique

La chimiogénomique est une approche permettant d'effectuer une analyse intégrée des anomalies moléculaires clonales chez un patient leucémique, et de les mettre en regard d'un chimiogramme comme décrit plus haut. Cela permet d'identifier des corrélations entre altérations génomiques et sensibilités accrues à certaines catégories de drogues, dans une approche comportant moins d'a priori qu'une méthode classique de choix d'un traitement ciblé et éventuellement de pouvoir repositionner certaines drogues dans de nouvelles indications(par exemple utilisation des inhibiteurs de JAK dans les LAM *CEBPA* mutées(298)).

En 2013, Pernovska et al. fournissait les résultats d'une étude novatrice qui intégrait à la fois une étude du profil génomique mais aussi des chimiogrammes sur 18 patients atteints de LAM, effectués à des temps différents de l'évolution de la maladie dans le but de comprendre les mécanismes de réponse et de résistance aux drogues mais aussi de monitorer la réponse thérapeutique au niveau moléculaire (299). Cette étude constitue le début de la chimio génomique en hématologie.

Plus récemment, l'étude BEAT-AML réalisait un travail de grande ampleur avec un séquençage génome entier et de l'ARN ainsi que des tests de drogues ex-vivo sur 672 échantillons tumoraux issus d'une cohorte de 562 patients leucémiques âgés de plus de 60 ans non traités antérieurement(300). Ce travail est d'ailleurs à l'origine d'une base de

données collectives pour les cliniciens et chercheurs qui souhaitent utiliser de données génomiques, transcriptomiques ou fonctionnelles dans la LAM. L'objectif était d'évaluer la faisabilité d'obtenir les résultats géno-moléculaires en moins de 7 jours à partir du diagnostic. Les patients éligibles étaient ensuite assignés à un groupe de traitement selon les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires identifiées. Onze sous-études sont actuellement ouvertes. Au total, 356 patients ont été screenés, 285 ont pu être inclus et 146 patients ont été traités à ce jour. Les résultats géno-moléculaires sont disponibles en moins de 7 jours chez 95 % des patients, ce qui confirme la faisabilité de ce type d'approche en moins de 7 jours.

	Traitements proposés (sous-études en cours)	Patients assignés à un traitement (n = 285)	Patients traités (n = 146)
CBF	Samalizumab (anticorps anti-CD200) + induction	4 (1,4 %)	2
NPM1wt / FLT3 ITD-	Entosplétinib (inhibiteur de Syk) + induction (<i>fit</i>) Entosplétinib en monothérapie (<i>unfit</i>)	37 (13 %)	10
MLL	Entosplétinib Entosplétinib + AZA	6 (2,1 %)	1
IDH2	Énasidénib Énasidénib + AZA	32 (11,2 %)	27
IDH1	Ivosidénib + AZA	15 (5,3 %)	1
TP53	Entosplétinib + décitabine Prévénédistat (inhibiteur de Nedd8) + AZA	55 (19,3 %)	19
TP53wt / caryotype complexe	Entosplétinib + décitabine	23 (8 %)	2
TET2/WT1	BI 836858 (anticorps anti-CD33) + AZA	34 (11,9 %)	23
FLT3	Giltéritinib Giltéritinib + décitabine	19 (6,7 %)	0
Absence de marqueur	BI 836858 (anticorps anti-CD33) + AZA	60 (21,1 %)	61

Table 4 : Traitements proposés dans BEAT AML en fonction des anomalies moléculaires

Finalement même si l'on commence à voir apparaître des études de LAM utilisant des tests de drogues ex vivo, peu d'entre elles utilisent ces résultats pour proposer un traitement guidé et encore moins d'études s'appuient à la fois sur les résultats génomiques et les résultats des tests de drogues.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Le protocole CEGAL est une étude pilote monocentrique et prospective mise en place à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille qui a pour but d'évaluer la faisabilité d'une approche de médecine personnalisée (TTS : traitement tailored strategy) chez des patients présentant une LAM réfractaire ou en rechute, en déterminant la proportion de patients pour lesquels les résultats de l'analyse chimiogénomique sont disponibles en moins de 21 jours.

L'objectif secondaire est de tenter d'établir des corrélations entre les profils d'altérations génomiques et les profils de sensibilité aux drogues.

MATERIEL ET METHODES

1 Caractéristiques des patients:

Pour cette étude prospective unicentrique, (CEGAL-IPC-2014-012, NCT02619071), nous avons collecté les données cliniques et les échantillons médullaires et sanguins de patients ayant une LAM R/R (excepté les LAM promyélocytaires) ou un SMD ou une LMMC acutisée réfractaires à l'azacitidine. Les autres critères d'inclusion étaient : âge > 18ans, performans status < 3 et une survie globale estimée > 3mois. Un consentement écrit était obtenu pour chaque patient. Le suivi était de 6 mois. Cet essai a été approuvé par le comité de protection des personnes et par l'agence nationale de sécurité du médicament et conduit en accord avec les recommandations de bonnes pratiques cliniques.

2 Analyses moléculaires

Afin d'identifier les gènes actionnables et les voies potentiellement droguables, les altérations du nombre de copies (CNAs) et les mutations ont été identifiées en utilisant la technologie d'hybridation génomique comparative sur puce à ADN pan-génome et du séquençage haut débit ciblé (tNGS) sur 166 à 232 gènes (les panels de gènes V13 et V14 sont décrits dans la table 1(301,302)). Le NGS était réalisé à l'aide de la technologie 2x150-bp paired-end sur l'Illumina Miseq ou la plateforme NextSeq500 selon les instructions du fabricant (Illumina, San Diego, CA, USA).

Les séquences obtenues ont été alignées sur le génome humain (UCSC hg19) en utilisant le programme Burrows-Wheeler Aligner(303). Les séquences alignées ont ensuite été traitées selon les recommandations du GATK (304). La détection des substitution (SNV) a été réalisée à l'aide du logiciel Varcan2(305), tandis que les variants de type indel ont été

déTECTÉS grâce au logiciel HaplotypeCaller et Pindel (306). Les variants détectés ont été annotés avec le logiciel Annovar (307). Les variants retrouvés dans les bases dbsnp129 et dbsnp137 avec une fréquence supérieure à 1% dans la population (1000G ou ESP6500) ont été retirés. Enfin, les SNVs et Indel présentant une fréquence allélique inférieure à 5% et suspectés d'être des faux positifs ont été systématiquement inspectés avec IGV 2.3.32(308,309).

Table 1 : Panel de gènes utilisés pour le NGS

Gènes du panel V13 de septembre 2015					Gènes rajoutés en Janvier 2017 (panel V14)	
ABCC9	CSNK1A1	HES1	MEIS1	PTPRT	ANKRD11	OBSCN
ABL1	CTCF	HUWE1	MFSD11	RAD21	ARIH1	OGT
AKT1	CUX1	IDH1	MLL3	RB1	ATG2B	PPM1D
ANKRD26	CXCR4	IDH2	MPL	RIT1	ATRX	PTCH1
APC	DAXX	IKZF1	MYBL2	RUNX1	BCR	PTPN1
ARNTL	DDX3X	IL7R	MYC	SCRIB	CDC25C	RAC1
ASXL1	DDX41	IRF1	MYD88	SETBP1	CDH23	RAC2
ASXL2	DDX54	JAK1	NCSTN	SETD2	CDKN1B	RBBP6
ASXL3	DHX29	JAK2	NF1	SF3B1	CRNKL1	RBL1
ATM	DNMT3A	JAK3	NFE2	SH2B3	CSMD1	RCOR1
BAP1	DOCK2	KDM6A	NFIA	SMC1A	DDX11	RCOR2
BARD1	DOK1	KIF17	NOTCH1	SMC3	DNAH2	RCOR3
BCL11B	DOK2	KIT	NOTCH2	SPIB	DNMT1	ROBO1
BCOR	E2F2	KLF1	NOTCH3	SRSF2	EGLN1	ROBO2
BCORL1	EED	KLHL6	NOTCH4	STAG1	EPOR	RRAS
BMI1	EP300	KMT2A	NPM1	STAG2	FAT1	RRAS2
BRAF	ERG	KMT2A	NRAS	STAT3	FAT4	SIL1
BRCC3	ETNK1	KMT2D	PAX5	STAT5A	FES	SOCS2
CALR	ETNK2	KRAS	PDGFRA	STAT5B	GSKIP	SPI1
CBL	ETS1	LAMB4	PDS5B	SUZ12	HHEX	TET1
CBLB	ETS2	LDB1	PHF6	TAL1	IDH3B	TET3
CDKN2A	ETV6	LEF1	PIAS2	TAL2	JARID2	TRIM10
CDKN2B	EZH2	LMO1	PIK3R2	TCF12	KANSL1	TYK2
CDYL	FBXW7	LMO2	PIM1	TCF3	KANSL2	USP9X
CEBPA	FLT3	LMO3	PIM2	TCF7	KANSL3	WDR5
chr16:820,183-820,277	FOXP1	LUC7L2	PIM3	TET2	KDM3B	ZNF717
chr17:74,732,532-74,732,630	GATA1	LYL1	PRDX2	TP53	KDM5A	
chr4:153,258,807-153,259,248	GATA2	MAFK	PRMT5	TRIM33	KDM5C	
chr7:139,102,209-139,112,272	GATA3	MAML1	PRPF8	U2AF1	MED12	
chr8:144,895,127-144,895,212	GFI1	MAPK1	PTEN	WHSC1	MSI2	
CLSTN1	GFI1B	MDM2	PTK2B	WT1	NAMPT	
COPA	GNAS	MECOM	PTP4A3	ZMYM3	NIPBL	
CREBBP	GNB1	MEF2C	PTPN11	ZRSR2	NSD1	
CSF3R						

3 Test de sensibilité aux drogues ex vivo (DRSP)

Les DSRP étaient réalisés sur des échantillons frais de cellules mononucléées sanguines et médullaires venant de patients inclus dans l'étude CEGAL. Brièvement, 20000 cellules par puits étaient réparties sur 4 plaques 96 puits contenant 76 drogues (détaillées en table 2). Ce panel, constitué de chimiothérapies conventionnelles et d'un large choix de thérapies ciblées, comprenait des concentrations graduelles de drogues. Les plaques de drogues étaient constituées de drogues achetées aux laboratoires Selleck Chemicals, MechemExpress, AdooQ bioscience, Sigma, Abcam et ProspecBio. Les stocks étaient reconstitués en diméthylsulfoxyde anhydre (DMSO) et conservés à -80°C . Chaque composé était testé dans des gammes de 4 concentrations séparées d'un log en DMSO constant (1%).

Des plaques mères contenant les dilutions des composés au 25X en DMSO étaient constituées et 5 μL de ces dilutions était disposé à l'aide d'une pipette multicanaux Eppendorf Xplorer dans des plaques filles. Celles-ci étaient ensuite scellées par un film en aluminium (Costar 6570) et conservées à -80°C . Les cellules étaient distribuées dans des plaques 96 puits (20,000 par puits) en milieu 1640 Roswell Park Memorial Institute (RPMI) contenant 20% de serum foetal bovin (FBS). Après 48h d'incubation à 37°C et 5% CO_2 en présence des composés, la viabilité cellulaire était mesurée à l'aide du kit CellTiter-Glo luminescent assay (Promega, Charbonnières les Bains, France). Les données étaient normalisées sur les puits contrôles (1% DMSO) et les concentrations effectrices médianes (EC_{50}) étaient déduites des courbes doses-réponses obtenues sur le logiciel GraphPadPrism 6 (GraphPad Software, Inc.).

Table 2 : Panel des drogues utilisées

Molécules	1ère dose (µM)	Classe	Molécules	1ère dose (µM)	Classe
ADN			Microtubules		
Cladribine	0,2		docetaxel	0,2	Antimitotique
Clofarabine	20	Antimetabolite	Vincristine	2	
Cytarabine	20		Protéasome		
Bleomycine sulfate	50	DNA damage	17-AAG	50	anti heat shock prot
Nelarabine	50	Purine analogue	Bortezomib	0,2	proteasom inhibitor
Topotecan HCl		Inhibition topoisomerase I	Carfilzomib	0,2	
daunorubicin HCl	2		Luminespib	0,02	HSP90 inhibitor
Etoposide	20	Inhibition topoisomerase II	Small kinases		
Idarubicin HCl	0,2		Alisertib		Aurora A inhibitor
Epigénétique			VX680	20	Aurora inhibitor
GSK126	50	EZH2 inhibitor	AT9283	20	JAK 2/3 inhibitor
EPZ5676	50	DOTL1 inhibitor	ruxolitinib	50	Janus kinase 1/2 inhibitor
GSK2879552	50	LSD1 inhibitor	Trametinib	2	MEK MAPK/Erk Kinase inhibitor
JQ1	20	BET bromodomain inhibitor	Ponatinib	20	multi target BCR ABL kinase inhibitor
OTX015	20		Vemurafenib	50	B-Raf inhibitor
Azacitidine	50		Imatinib	20	v-abl, c-kit, PDGFR inhibitor
Decitabine	50	DNA hypo methylating agent	Volasertib		Polo like kinase inhibitor
SGI110	50		Bosutinib	20	Scr/abl inhibitor
SGI-1027	20		Nilotinib	20	BCR ABL kinase inhibitor
AGI-5198	50	IHD1 inhibitor	Dasatinib	20	SFK et ABL family inhibitor
Enasidenib (AG-221)	50	IHD2 inhibitor	Récepteurs des tyrosine kinases		
Entinostat (MS-275)	20		Afatinib	50	
Vorinostat (SAHA)	20	HDAC inhibitor	Erlotinib	20	EGFR family inhibitor
Panobinostat	0,02		gefitinib	50	
Apoptose			Masitinib	20	c-kit PDGF inhibitor
Navitoclax	2	anti BCL2	lapatinib	20	EGFR et HER2 inhibitor
Venetoclax	0,02		Regorafenib	50	multi target BCR ABL kinase inhibitor
Nutlin 3	50	MDM2 inhibitor	SGI-1776	50	PIM, Flt3 inhibitor
idasanutlin	50	p53/MDM2 inhibitor	Rigosertib	2	Plk1 et PI3K inhibitor
palbociclib	50	CDK4/6 inhibitor	midostaurin	20	anti FLT3, multi target TK inhibitor
Seliciclib	50	CDK inhibitor	Crenolanib	50	FLT3/ PDGFR inhibitor
Olaparib	20	PARP inhibitor	Gilteritinib	20	FLT3/AXL inhibitor
Prima1	20	re activator of mutant p53	Quizartinib	20	fms like TK3 inhibitor
Birinapant	2	XIAP cIAP inhibitor	Sorafenib tosylate	20	
Autres			Sunitinib malate	20	multi target FLT3 inhibitor
Dexamethasone	20	immunomodulator	Voie PI3K		
Metformin HCl	24000	AMPK activation, inhibition mTOR	Everolimus	50	mTOR inhibitor
hydroxychloroquine	100	autophagy	Temsirolimus	20	
Selinexor	2	CRM1 inhibitor	MK-2206 2HCl	20	Pan-Akt inhibitor
Tretinoin	2	cells differentiation	BKM 120	20	PAN-PI3K inhibitor
Cyclopamine	50	Smo antagonist	Idelalisib	50	PI3K inhibitor
Tipifamib	50	Farnesyl transeferase inhibitor			
L-Asparaginase	50	asparigine depletion			
Cyclopamine	50	Smo antagonist			
Arsenic	50	Degradation PML/RARA			

Dans le but d'aider aux choix des drogues selon leur efficacité spécifique pour un patient donné, nous avons également utilisé un Z score (défini comme : $EC_{50}^{\text{patient}} - \text{moyenne de l}'EC_{50} \text{ d'une matrice de patients} / \text{médiane des patients de la matrice}$, la matrice étant définie par un panel de 25 prélèvements antérieurs traitées de manière identique. Ce score nous permettait d'identifier les patients qui se démarquaient en termes de sensibilité à une drogue et donc d'évaluer la sensibilité des cellules d'un patient comparé aux autres patients. Plus le Z score était négatif et petit, plus les cellules du patients étaient sensible à la drogue en comparaison des autres patients.

Dès que les résultats de génomique et des DRSP étaient disponibles, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) était organisée entre chercheurs et cliniciens pour présenter et discuter les résultats. Une stratégie thérapeutique personnalisée (Tailored Treatment Strategy –TTS-) (mono or poly-thérapies) était alors proposée sur l'identification d'une mutation actionnable et/ou d'une sensibilité particulière à une drogue (Z-score et EC_{50} bas). Suite à cette RCP, le médecin référent était libre d'attribuer ou non le traitement personnalisé en fonction de l'état général du patient et de la disponibilité de la drogue/ des drogues proposées.

4 Analyses statistiques

Dans le cadre de l'objectif secondaire de l'étude qui était de tenter d'établir des corrélations entre les profils d'altérations génomiques et les profils de sensibilité aux drogues, nous avons testé les corrélations entre les mutations et les EC50. Sur les 232 variables associées aux mutations et aux 152 drogues (soit 35264 tests possibles), seules les variables avec $n \geq 4$ mutations et avec une mesure d'EC50 ont été gardées, de plus si les échantillons avaient un écart type d'EC50 < 0.05 pour une drogue donnée, la drogue n'a pas été testée. Ainsi nous avons testé 1679 associations mutations/drogues (t-test).

Pour chaque patient, nous avons également établi un score (score patient) défini par la médiane de tous les EC50 de ce patient pour toutes les drogues du panel afin d'illustrer la sensibilité globale du patient au panel.

RESULTATS

1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

Nous avons inclus 55 patients entre Août 2015 et Août 2018. Toutes les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans la table 3. L'âge médian était de 65 ans (24-81) avec un sexe ratio homme/femme de 1.5 et un PS médian de 1. En utilisant la classification WHO 2016, il y avait une majorité de LAM MRC (33 patients, 60%), 11 LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (20%), 5 LAM NOS (9%), 4 LAM post traitement (7%) et 2 LMMC de type 2 (4%); 25/55 (45%) patients avaient une LAM secondaire. La plupart des patients étaient réfractaires au moment de l'inclusion (n=40, 72%), dont 22 réfractaires primaires et 26 avaient un ELN défavorable (65%). Le nombre médian de GB était de 3.6G/l (1.1-51.3), seuls 4 patients avaient un nombre de globules blancs (GB) supérieur à 20G/L, dont un avec plus de 50G/L, et le nombre médian de blastes médullaires étaient de 47.5% (0-87). Un tiers des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitements et le nombre médian de lignes antérieures étaient de 2.2 (1-5) dont 12 patients avec un antécédent d'allogreffe de CSH avant inclusion.

Caractéristiques à l'inclusion n=55	
Age médian (années, étendue)	65 (24-81)
Sexe M/F	33/22
Performans Status	0: 8 pts
	1: 35pts
	2: 12pts
Statut à l'inclusion	9 rechutes/ 46 réfractaires
Nombre de thérapies antérieures	1: 16 pts
	2: 17 pts
	≥ 3: 20 pts
Nombre médian de GB	3.6 G/l (0,9-76)
% médian de blastes médullaires	47.5% (1-95)
WHO CLASSIFICATION	11 LAM avec anomalies génétiques récurrentes:
	2 LAM avec inv(16)(p13.1q22)
	2 LAM avec inv(3)(q21.3q26.2)
	2 LAM avec t(6;9)(p23;q34.1)
	5 LAM avec mutation de NPM1
	33 LAM MRC
	4 LAM liée au traitement
	5 LAM NOS
2 LMMC de type 2	
Classification ELN	36 défavorables
	15 intermédiaire
	4 favorable

Table 3: caractéristiques des patients à l'inclusion

2 Faisabilité d'une stratégie de médecine personnalisée en moins de 21 jours

Parmi les 55 patients, 7 patients n'ont pu bénéficier des analyses chimiogénomiques du fait de prélèvements paucicellulaires ou pauciblastiques, au final 48 patients ont été analysés et discutés en RCP (Figure 1). Une fois les prélèvements sanguin et médullaire effectués, le temps médian d'obtention des résultats du DRSP était de 6 jours (range 3-14) et de 15 jours pour le NGS (range 7-37). Sur les 48 patients testés, 32 patients ont bénéficié d'un DRSP sur sang et moelle, 11 patients seulement sur sang (échec du myélogramme ou manque de matériel cellulaire) et 5 seulement sur moelle (pas assez de cellules/blastes dans le sang). Les résultats des analyses chimiogénomiques étaient disponibles en moins de 21 jours pour 37/48 patients (77.1%) avec un délai médian pour discuter les résultats et proposer une stratégie personnalisée en RCP de 18.5 jours (range 8-50).

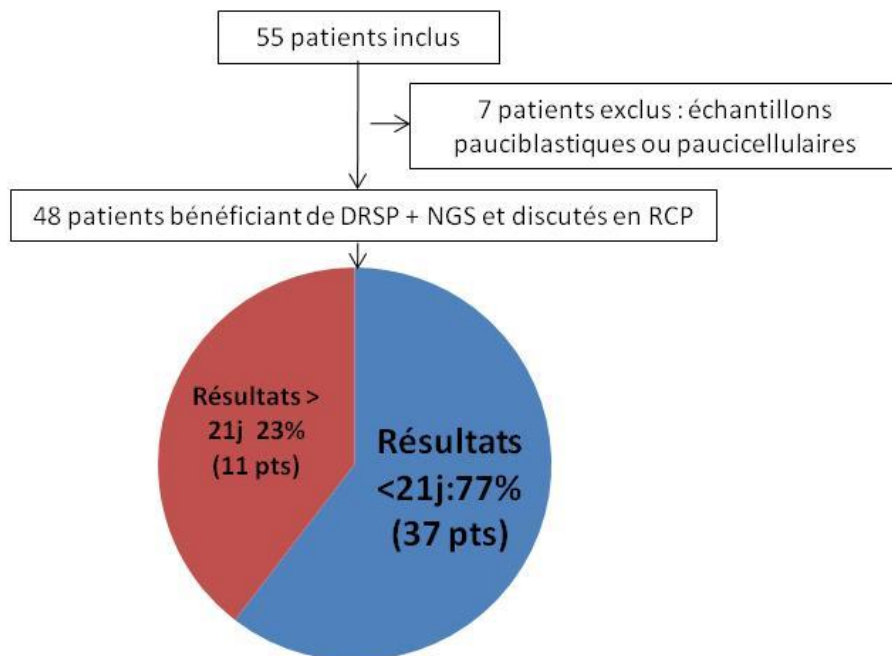


Figure 1 : Flow chart représentant le nombre de patients inclus dans les analyses ainsi que la réponse à l'objectif principal

3 Caractéristiques moléculaires

3.1 Identification des mutations

Nous avons identifié des mutations dans 63 gènes du panel, dont au minimum une mutation par patient. Le nombre médian de gènes mutés et de mutations par patient était de 3.8 (1-10) et 4.2 (1-11) respectivement. Huit patients (17%) présentaient plus de 6 mutations. Le NGS révélait la présence de mutations de *TET2* chez 29% des patients, des mutations de *DNMT3A* et *TP53* chez 23% des patients, et *RUNX1* et *SRSF2* chez 19% des patients (figure 2). *FLT3* et *NPM1* étaient mutés chez 3 patients chacun (6%). La catégorie fonctionnelle de gènes la plus touchée chez l'ensemble des patients était la classe « signaling » et « chromatin modifier » (26 patients, 54%), « DNA methylation » (23 patients, 48%) et « transcription factor » (22 patients, 46%) Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative en termes de nombre de mutations entre le groupe ELN favorable/intermédiaire et ELN défavorable (nombre médian de mutations de 2 et 4 respectivement).

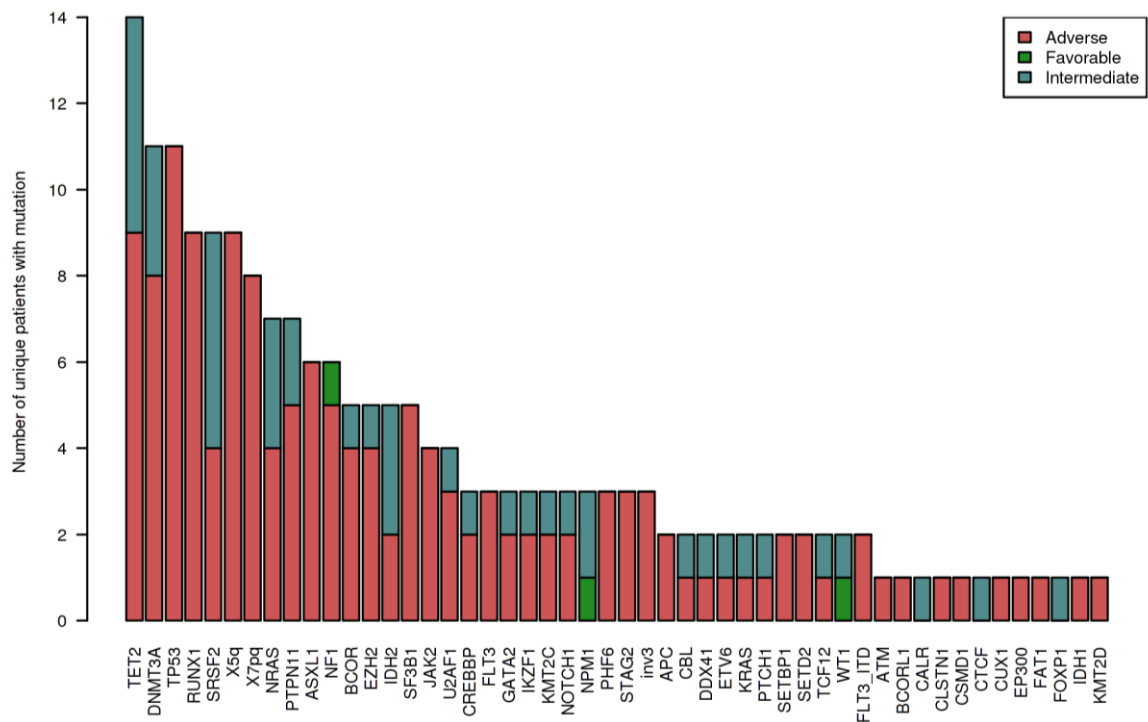
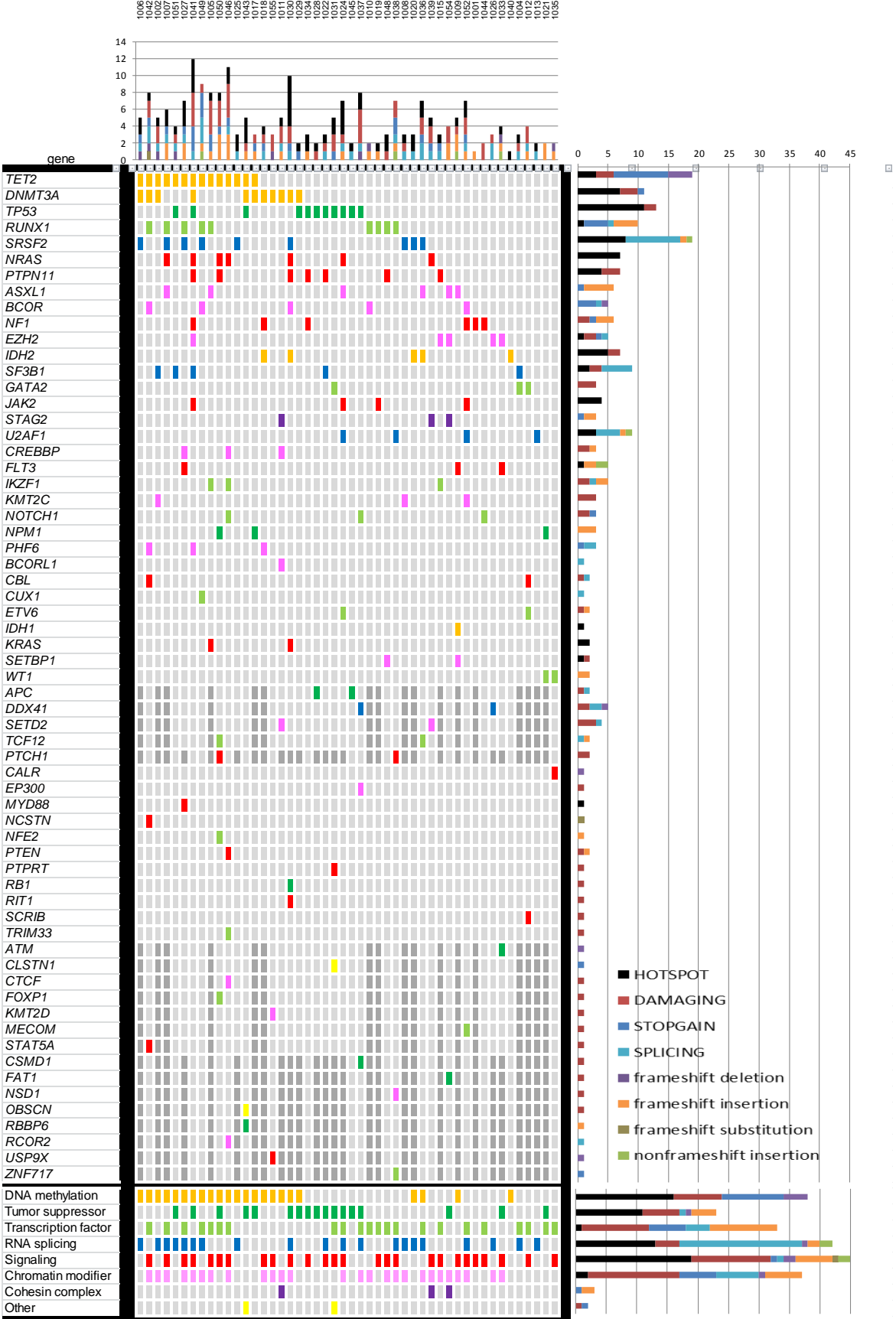


Figure 2 : Barplot représentant la fréquence des mutations retrouvées dans la cohorte.

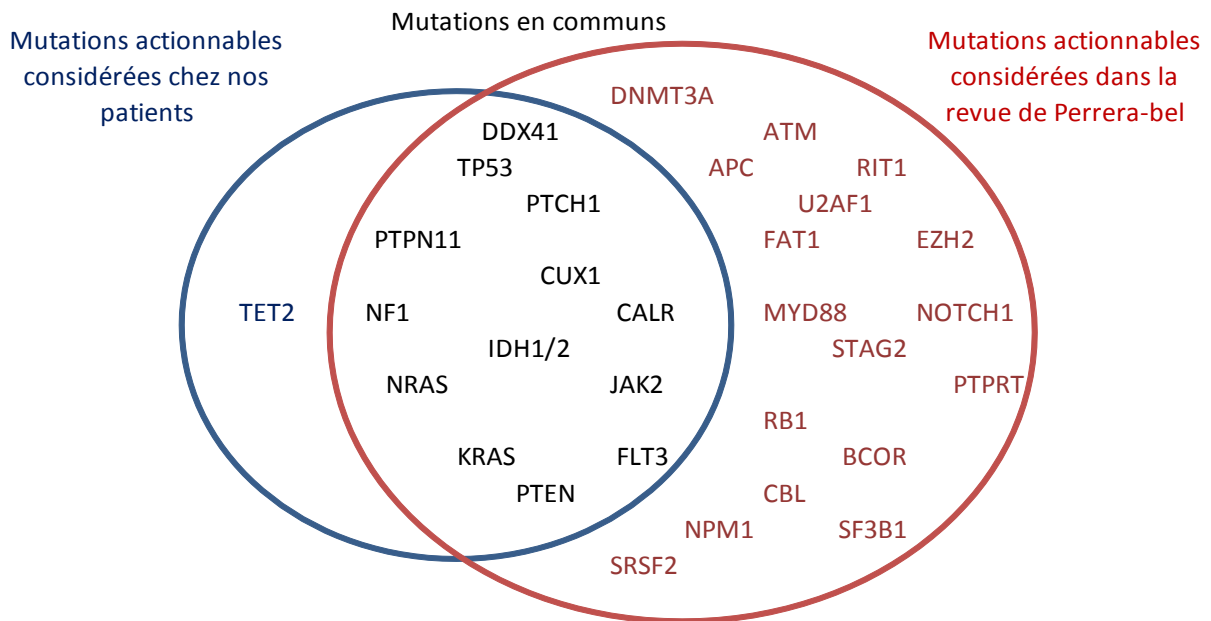
Figure 3: oncoprint représentant l'ensemble des mutations présentées par chaque patient, le type de mutation, et la classe fonctionnelle des gènes impliqués.



3.2 Identification des mutations actionnables

Lors de l'analyse du profil moléculaire et à l'aide des données de la littérature disponibles au moment de l'interprétation des résultats, nous avons identifié des altérations actionnables dans 14 gènes et chez 39 patients (81%) (Figure 4). Les plus fréquentes étaient des mutations de *TET2* (15 patients, 31%), de *TP53* (11 patients, 23%), une mutation ou perte de *NF1* (10 patients, 21%), des mutations de *NRAS* (7 patients, 15%) et d'*IDH2* (5 patients, 10%).

A posteriori, nous avons décidé de reclasser ces altérations actionnables comme dans la publication de Perera-Bel (310) qui, à l'aide des bases de données génomiques Clcv, TARGET and GKD, classait des paires « mutations actionnables/traitements ciblés » selon leur niveau d'évidence scientifique avec une stratification possible des traitements en 2 axes: robustesse de « l'évidence clinique » (axe 1: traitement approuvé, 2: traitement en cours d'essai clinique, 3: en cours d'étude pré clinique) et type de cancer: axe A (évidence dans le même type de cancer) et B (évidence dans un autre type cancer). Avec ces 3 bases de données, nous avons relevé plus de mutations actionnables, cette fois dans 32 gènes différents et chez presque tous les patients (n=47). Enfin, il apparaissait que 40% des patients avait une altération A1 (*DNMT3A, FLT3, NPM1, IDH1, IDH2*), 23% une altération B1, 73% une altération A2 (*TET2, TP53, NRAS, KRAS, JAK2*) et 70% une altération B2. Le nombre cumulé de patients ayant au moins une altération B3 était de 98% (figure 4).



Niveau d'évidence scientifique	Nombre de patients	% patients	Moyenne par patient	Médiane par patient	Nombre cumulé de patients	% cumulé de mutations
A1	19	39,6	0,5	0,7	19	39,6
B1	11	22,9	0,3	0,6	27	56,3
A2	35	72,9	1,3	1,1	36	75
B2	29	60,4	0,9	1	42	87,5
A3	39	81,3	1,4	1,2	46	95,8
B3	39	81,3	1,6	1,4	47	97,9

Figure 4: représentation des différentes mutations actionnables retrouvées dans notre cohorte selon notre analyse initiale puis celles considérées dans les bases de données utilisées dans la publication de Perera-Bel, quelque soit leur niveau d'évidence clinique. La table représente la distribution de ces mutations selon leur niveau d'évidence dans la littérature scientifique.

4 Test de sensibilité aux drogues

4.1 Variabilité de la réponse aux drogues inter-patients

Nous avons observé une grande variabilité dans la réponse aux drogues entre les échantillons en termes d'EC50 et de Z-score avec des profils très résistants et à l'inverse des patients très sensibles à plusieurs dizaines de drogues. En effet, pour chaque patient, le nombre de drogues ressortant avec un Z-score < -0.5 (seuil défini arbitrairement) variaient de 0 à 60 selon les patients. Pour rappel, le Z-score était un indicateur supplémentaire pour interpréter la sensibilité du patient à une drogue par rapport aux autres patients ; plus il était négatif plus le patient était sensible à la drogue par rapport aux autres patients. Afin de comparer plus facilement les EC50 entre eux, nous avons normalisé tous les EC50 des patients pour une même drogue avec l'EC50 maximal obtenu pour cette drogue. Ainsi tous les EC50 étaient compris entre 0 (patient sensible à la drogue) et 1 (résistant). Aussi, pour visualiser plus facilement les patients sensibles par rapport aux résistants, nous avons calculé un score global de sensibilité pour chaque patient (score patient) correspondant à la médiane des EC50 de toutes les drogues (figure 5).

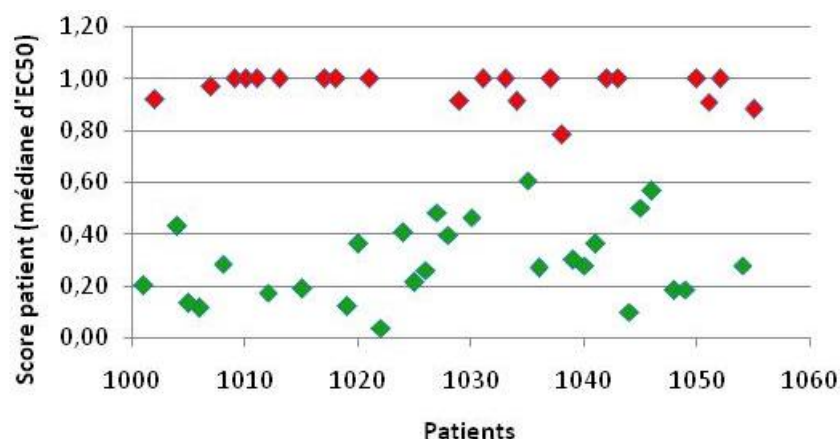


Figure 5 : représentation des différents « score patient », avec des profils plutôt résistants représentés par les points rouges et des profils sensibles représentés par les points verts.

Ce score n'était pas significativement corrélé avec le nombre de mutations ni avec la catégorie fonctionnelle des gènes sauf pour les patients présentant au moins une mutation du signaling qui avaient des plus petits scores patient ($p=0.02$) (Figure 6).

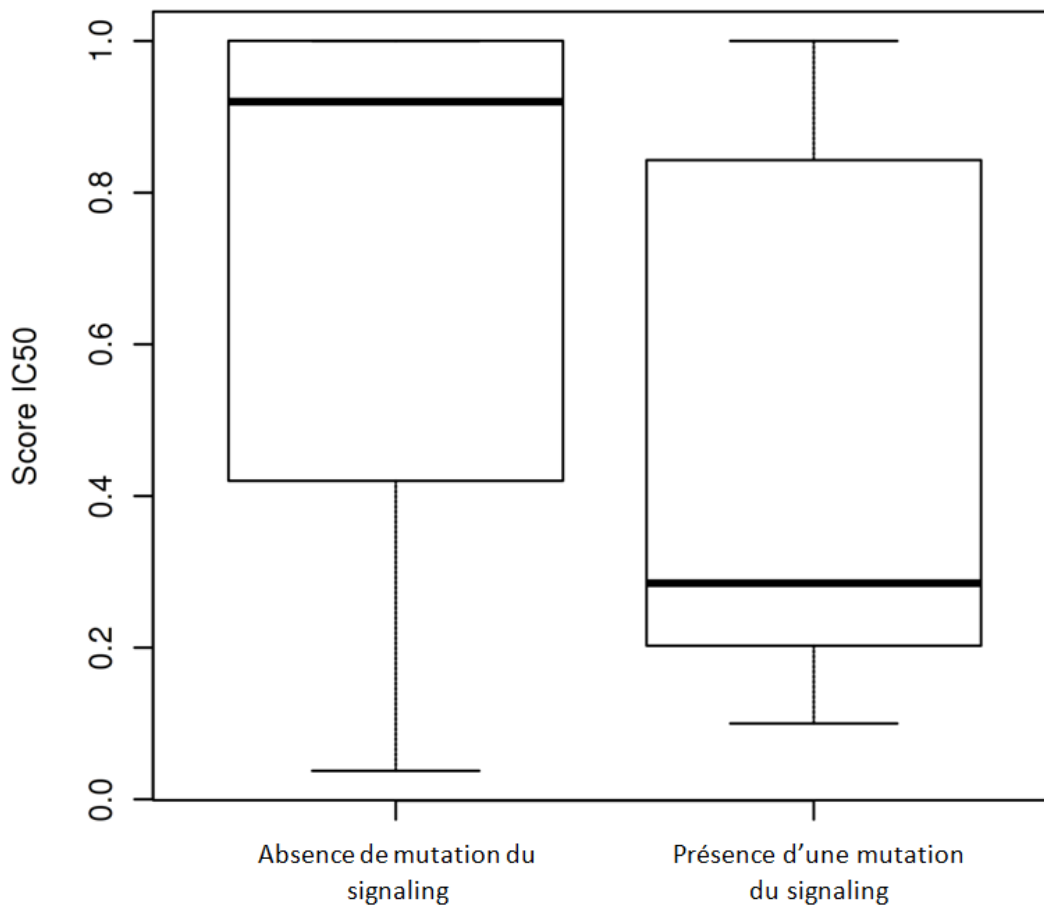


Figure 6: Boxplot représentant la médiane des EC50 normalisé en fonction de la présence ou non d'une mutation du signaling.

Bien que non significatif, les patients avec une LAM secondaire semblaient plus résistants que ceux avec une LAM de novo (score patient médian des LAM secondaires 0.83 vs 0.47 pour les LAM de novo). De même, il n'y avait pas de corrélations entre le score patient et la survie($p=0.2$).

4.2 Variabilité de la réponse aux drogue inter compartiments

En comparant le score patient entre le sang et la moelle pour les patients analysés sur les 2 compartiments, et après avoir éliminé ceux qui avaient une différence significative de blastes entre sang et moelle, nous avons remarqué qu'hormis 3 patients qui présentaient une différence significative entre moelle et sang (Figure 7), les autres patients avaient des EC50 globalement comparables entre sang et moelle.

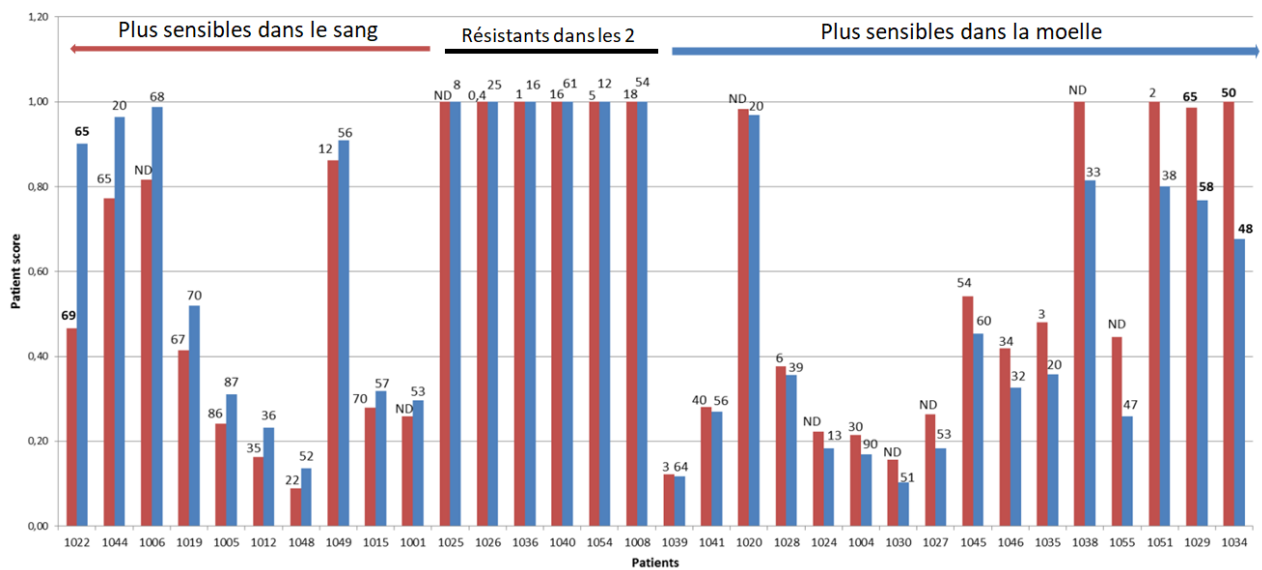


Figure 7: Différence entre les scores patient obtenus dans le sang (rouge) et dans la moelle osseuse (bleu) pour les 32 patients. On observe une nette différence pour le patient 1022 (plus sensible dans le sang) et les patients 1029 et 1034 (plus sensible dans la moelle), non expliquée par une différence en pourcentage de blastes (indiqué en haut des barres)

4.3 Variabilité de l'efficacité des drogues

4.3.1 Les drogues proposées en RCP

Sur le panel de 76 drogues, 50 ont été proposées au moins une fois en RCP. Les classes de drogues étaient variées et les plus proposées étaient: les inhibiteurs de kinases (52 fois), chimiothérapies (36 fois), drogues épigénétiques (32 fois), et drogues impliquées dans l'apoptose (25 fois). Les inhibiteurs de kinases qui ressortaient le plus souvent des analyses étaient les inhibiteurs des tyrosines kinases et de PI3K. Du côté des chimiothérapies, on retrouvait la clofarabine en 1ère position suivie de l'aracytine. Pour les drogues de l'épigénétique, on retrouvait les agents hypométhylants (surtout l'azacitidine et le SGI-110, car la décitabine était inefficace chez quasiment tous les patients) suivis des BRDi, et enfin pour la catégorie « apoptose » la drogue la plus proposée était le PRIMA1 (réactivateur de P53). L'ensemble des drogues retenues en RCP pour l'ensemble de la cohorte est représentée sur la figure 8.

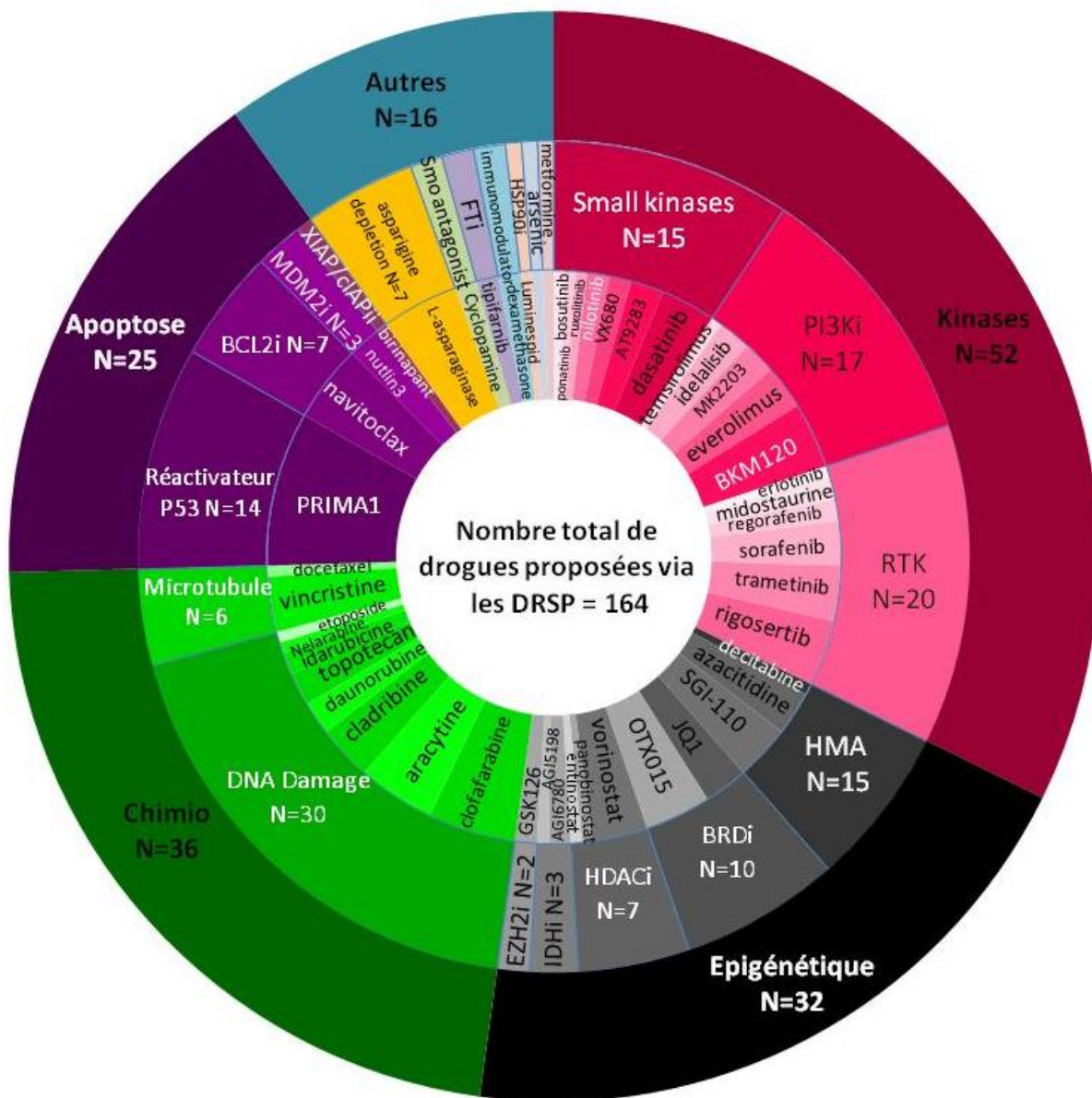


Figure 8 : représentation des classes et drogues retenues en RCP sur la base des DRSP pour l'ensemble de la cohorte.

4.3.2 Le score drogue

Nous avons calculé un score global d'efficacité pour chaque drogue (score drogue) en calculant la médiane de tous les EC50 de la cohorte pour cette drogue dans le sang et dans la moelle. Les 10 drogues avec le score le plus bas dans la moelle étaient arsenic, daunorubicine, carfilzomib, bortezomib, entinostat, metformine, birinapant, JQ1 et ponatinib (Figure 9). On constatait également que certaines drogues avait une grande variabilité d'efficacité au sein de la cohorte, notamment l'asparaginase, qui avait un score un score médian plutôt résistant mais qui chez certains patients avait une efficacité remarquable (valeurs extrêmes très basses).

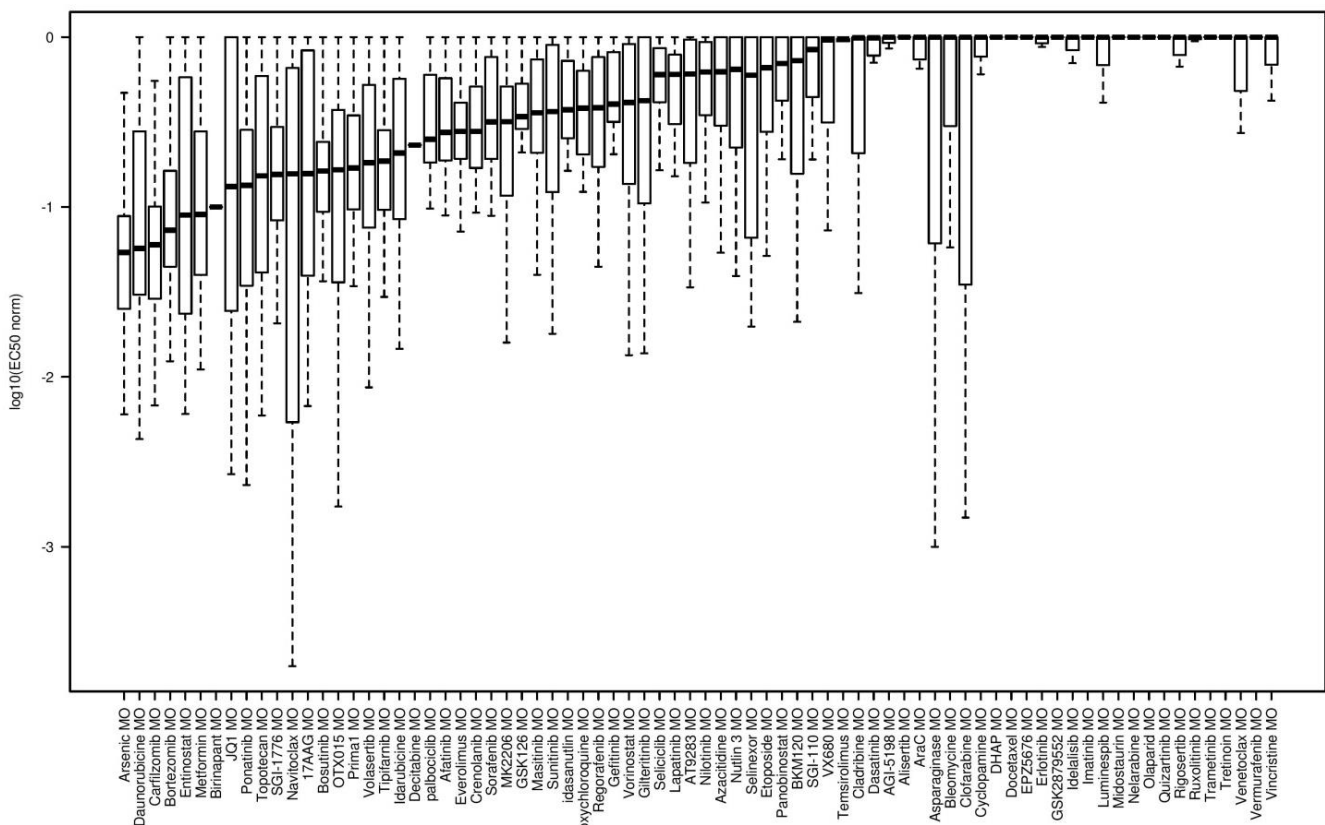


Figure 9: Boxplot représentant le classement des drogues en fonction de leur score. Plus le score est petit, plus la drogue est considérée comme efficace chez un plus grand nombre de patient.

Enfin nous avons normalisé le score drogue par l'EC50 de cette même drogue obtenu dans les PBMC, considérées comme "patient sain". Ainsi, on pouvait observer que certaines drogues avaient clairement un score plus faible chez les patients que dans les PBMC, indiquant qu'elles étaient plus spécifiques des cellules leucémiques (JQ1-BRDi, 17AAG-anti HSP90 et entinostat-HDACi étaient les 3 plus spécifiques, Figure 10). A l'inverse, la sensibilité moyenne des chimiothérapies conventionnelles ne différait pas beaucoup entre les échantillons de patients et les PBMC reflétant la fenêtre thérapeutique étroite connue de ces drogues et leur manque de spécificité.

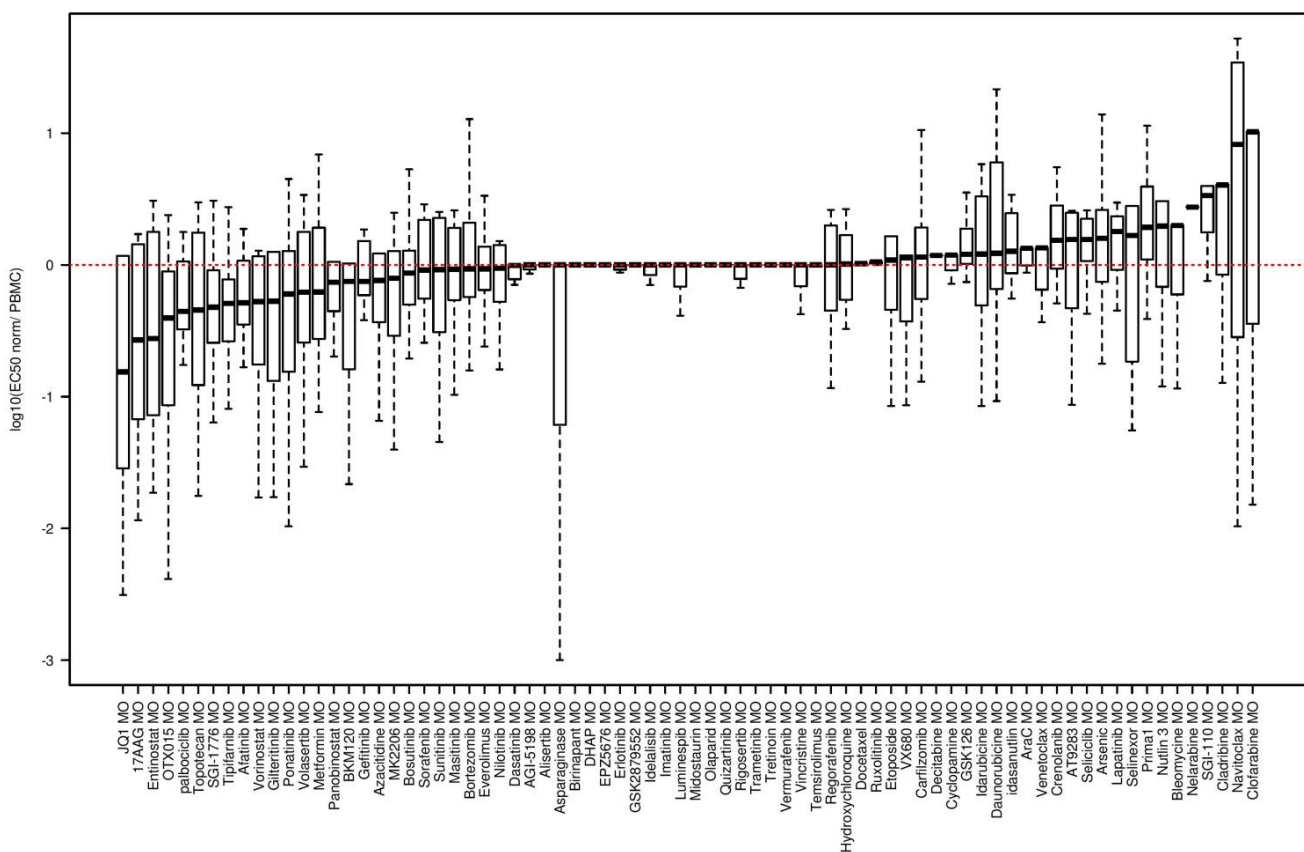


Figure 10: Boxplot représentant le classement des drogues après normalisation du score drogue par le score de la PBMC. Les scores négatifs (à gauche) représentent les drogues les plus sélectives au niveau des cellules leucémiques.

4.3.3 Classification hiérarchique

Nous avons ensuite réalisé un « clustering hiérarchique » afin de tenter d'identifier des groupes de patients se distinguant par un profil spécifique de sensibilité aux drogues.

En regardant le clustering hiérarchique basé sur ces EC50 normalisés, 2 groupes de patients se distinguaient: un groupe résistant et un groupe sensible (Figure 11).

De manière inattendue, les 3 LAM avec inversion du 3 étaient dans le groupe "sensible" (pas de caractéristiques particulières identifiées chez ces patients). Cependant, il n'y avait pas de corrélations entre ces 2 groupes et le caryotype, l'ELN ou le statut mutationnel des gènes, bien qu'il semblait y avoir un enrichissement en mutations des « gènes du signaling » dans le groupe "sensible". Bien que non significatif, il y avait en médiane plus de mutations par patients dans le groupe "résistant" (n=4) par rapport au groupe "sensible" (n=3); en revanche il n'y avait pas de différence en termes de nombre de lignes antérieures.

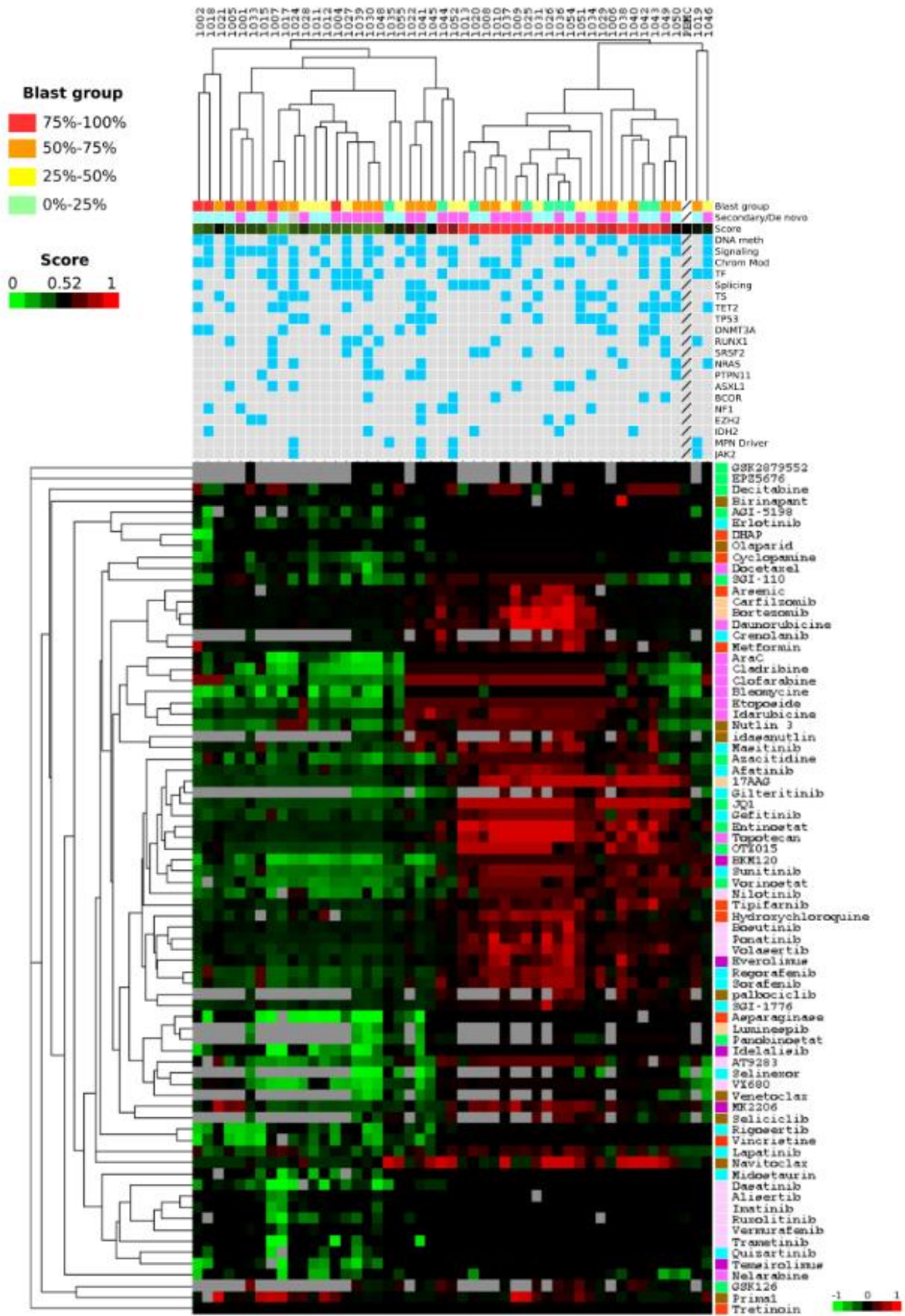


Figure 11: Clustering hiérarchique basé sur les EC50 normalisés

Nous avons regardé si le pourcentage de blastes avait un impact sur la sensibilité aux drogues. Les échantillons avec moins de 25% de blastes étaient en majorité dans le groupe “résistant” sur le clustering et significativement associés à des EC50 normalisés plus hauts ($p=0.015$, Figure 12).

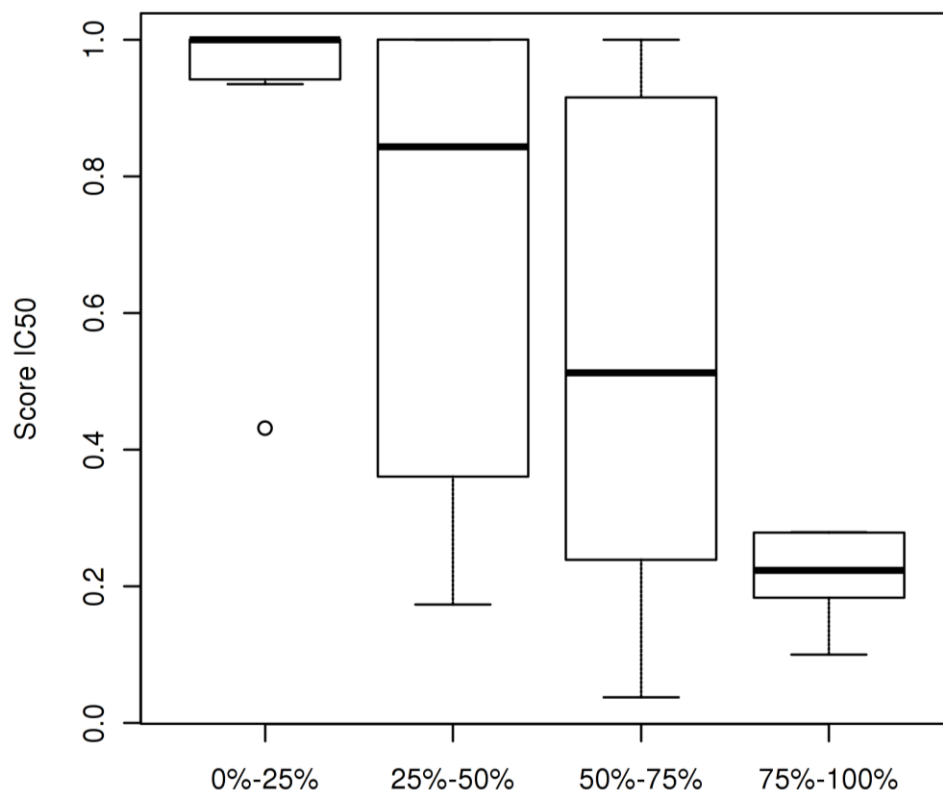


Figure 12: Boxplot représentant la médiane des EC50 normalisé en fonction du pourcentage de blastes

Sur ce clustering, nous avons également observé que certaines drogues formaient des clusters cohérents (aracytine, cladribine, clofarabine, bléomycine, étoposide et idarubicine ou encore dasatinib, alisertib, imatinib, ruxolutinib, vermurafenib et trametinib) et d’autres qui le semblaient moins (Hydroxychloroquine, bosutinib, ponatinib et volasertib). De manière intéressante la vincristine se clusterisait avec le rigosertib, qui a récemment été décrit comme un poison des microtubules en plus d’être un inhibiteur de kinases.

5 Utilisation de la chimiogénomique pour guider le traitement (TTS)

Avec les résultats du NGS et des DRSP, nous avons rencontré plusieurs situations (Figure 13): pour 2 patients nous n'avons pas identifié de cible actionnable, ni de sensibilité aux drogues, nous empêchant de proposer une stratégie personnalisée. En revanche, l'approche chimiogénomique était informative chez les 46 patients restants donc 83.6% des patients ont eu une proposition de traitement personnalisé basée sur les résultats du NGS, des DRSP ou des 2 pour certains patients chez qui l'on retrouvait une corrélation connue mutation/drogue.

Pour 4 patients, nous avons identifié exclusivement des mutations actionnables sans retrouver de sensibilité sur les tests de drogues et pour 8 autres patients, uniquement une sensibilité à une ou plusieurs drogues sans mutations actionnables. Pour les 34 patients restants, nous avons retrouvé à la fois une ou plusieurs mutations actionnables et une sensibilité à une ou plusieurs drogues.

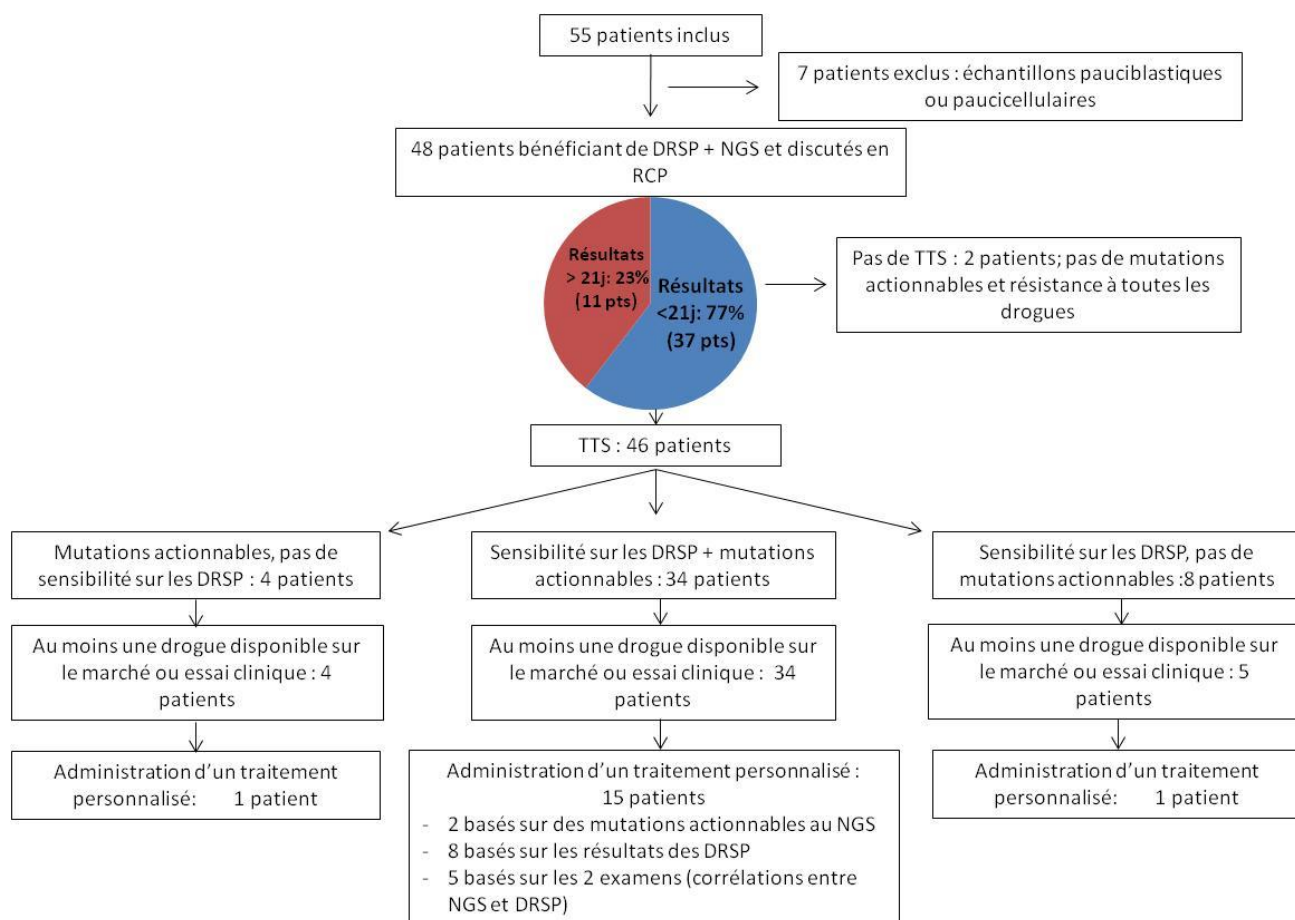


Figure 13: Flow chart résumant les résultats globaux des analyses chimiogénomiques

Parmi les 46 stratégies personnalisées proposées (proposition dans la plupart des cas de plusieurs drogues prédites efficaces), au moins une drogue était disponible sur le marché ou dans un essai clinique dans 93% des cas.

Finalement, 17 patients (31%) ont été traités avec une molécule guidée par l'analyse chimiogénomique (groupe TTS, caractéristiques et traitements détaillés en Table 4). Parmi ces patients, 3 patients ont été traités grâce à la présence d'une mutation actionnable, 9 avec une drogue prédite efficace sur les tests de drogues, et les 5 patients restants ont reçu une molécule basée sur une corrélation entre NGS et sensibilité à une drogue. Parmi les TTS proposées (Figure 14), 5 patients ont reçu une chimiothérapie standard ou hypométhylants prédits efficace sur les tests de drogues, 6 patients ont reçu une combinaison d'une

chimiothérapie standard plus une thérapie ciblée comme les anti FLT3, 6 ont reçu une thérapie ciblée en monothérapie (dont 3 inclus dans un essai clinique et 1 patient inclus dans un essai clinique avec un anti IDH2 mais randomisé dans le bras contrôle avec aracytine).

Table 4 : caractéristiques du groupe TTS

Patient	Classification WHO 2016	ELN à l'inclusion	Lignes antérieures	Mutations en NGS	DRSP	Corrélation Cible/DRSP	Traitement personnalisé reçu	Traitement basé sur	Nombre de cycles	Meilleure Réponse
1018	LAM MRC	Défavorable	2	DNMT3A, IDH2 , PHF6, NF1	AGI-5198, AGI-6780, dexaméthasone, arsenic	Oui	Anti-PI3K/Akt/Mtor #	NGS	1	Non##
1020	LAM MRC	Intermédiaire	1	SFSRF2, IDH2	Nelarabine, prima 1	Non	Anti IDH2 #	NGS	5	Non #
1040	LAM post traitement	Intermédiaire	1	IDH2	Resistant	NA	Anti IDH2 #	NGS	1	Non ##
1002	LAM MRC	Défavorable	3	SF3B1, KMT2C, DNMT3A, TET2	Dexaméthasone, vincristine, rigosertib	Oui (activation RAS via perte SH3B19)	Dexaméthasone + vincristine	DRSP	4	Non#
1004	LAM MRC	Défavorable	4	SF3B1, GATA2	Cytarabine, midostaurin, tramétinib, tipifarnib, L-asparaginase, OTX015, JQ1	NA	Vincristine + asparaginase	DRSP	1	Non##
1007	LAM MRC	Défavorable	3	NRAS , SRSF2, ASXL1, RUNX1, TET2	Dasatinib, idelalisib, everolimus, tramétinib	Oui	Dasatinib	DRSP	2	Non#
1019	LAM MRC	Défavorable	3	JAK2 , RUNX1	Cladribine, clofarabine, prima1, nutlin3, vidaza	Non	Allogreffe avec cladribine dans conditionnement	DRSP	NA	Oui **
1024	LMMC 2	Défavorable	3	JAK2 , ASXL1, U2AF1, TP53, Rad21, NRAS , ETV6	Aracytine, clofarabine, cladribine, dasatinib, ruxolitinib, MK-2206 2HCl, AT9283, BKM 120, VX680	Oui	Aracytine + dasatinib	DRSP	1	NA
1025	LAM MRC	Intermédiaire	2	GATA2, SRSF2, TET2 , SUZ12	Navitoclax	Non	Anti BCL2 #	DRSP	6	Non ##
1039	LAM post traitement	Défavorable	2	NRAS , STAG25, SETD2	Tramétinib, cytarabine, L-asparagine, idelalisib	Oui	Idelalisib	DRSP	1	Non ##
1046	LAM post traitement	Intermédiaire	3	PTEN , NOTCH1, CREPPB, IKZF1, NRAS , BCOR2, TRIM33, CTCF	cyclopamine, AT9283, VX680, azacitidine, topotecan	Oui	Topotecan + aracytine	DRSP	1	Non ##
1050	LAM avec mutation NPM1	Favorable	5	TET2 , NPM1, NRAS , PTCH1, NPE2, PTPN11 , FOP1, TCF12	Idarubicine, daunorubicine, clofarabine, cyclopamine, azacitidine	Oui	Azacitidine	DRSP	5	Oui **
1017	LAM avec mutation NPM1	Favorable	1	DNMT3A, TET2 , NPM1, FLT3	Sorafenib, dasatinib, temsirolimus, everolimus, bosutinib	Oui	Azacitidine + sorafenib	Les 2	20	Oui**
1021	LAM avec mutation NPM1	Favorable	2	WT1, NPM1, FLT3	Metformine, sorafenib et anti BCL2	Oui	Azacitidine + sorafenib	Les 2	12	Oui **
1029	LAM MRC	Défavorable	1	TP53, DNMT3A	Anti MEK, MK-2206, BKM 120, prima1, panobinostat.	Oui (amplification KRAS)	Aracytine SC + cobimetinib	Les 2	1	Non ##
1033	LAM avec t(6;9)(p23;q34.1)	Défavorable	3	FLT3 , ATM, EZH2	Nutlin3, sorafenib	Oui	Azacitidine + sorafenib	Les 2	3	Oui *
1041	LAM MRC	Défavorable	1	TP53, JAK2 , NRAS , TET2 , EZH2, NF1 , PTPN11 , SF3B1, DNMT3A, PHF6	Tramétinib, L-asparaginase, vincristine, prima1, AT8283, erlotinib, vorinostat	Oui	Asparaginase + vincristine+ ruxolitinib	Les 2	1	Non #

En gras : mutations considérées comme actionnable au moment de la RCP. #essai clinique,** RC, * n'a pas atteint les critères pour une RC, # Baisse de la blastose périphérique puis progression, ## progression

Douze patients ont été finalement traités avec un autre traitement que celui proposé par la RCP (groupe non TTS, figure 14): inclusion dans un essai clinique pour 4 patients, autre traitement standard proposé par le médecin pour 8 patients, aucune drogue disponible sur le marché dans la proposition personnalisée pour 4 patients et 19 patients n'ont reçu aucun traitement ou seulement un traitement palliatif (mauvais état général, décès avant la RCP).

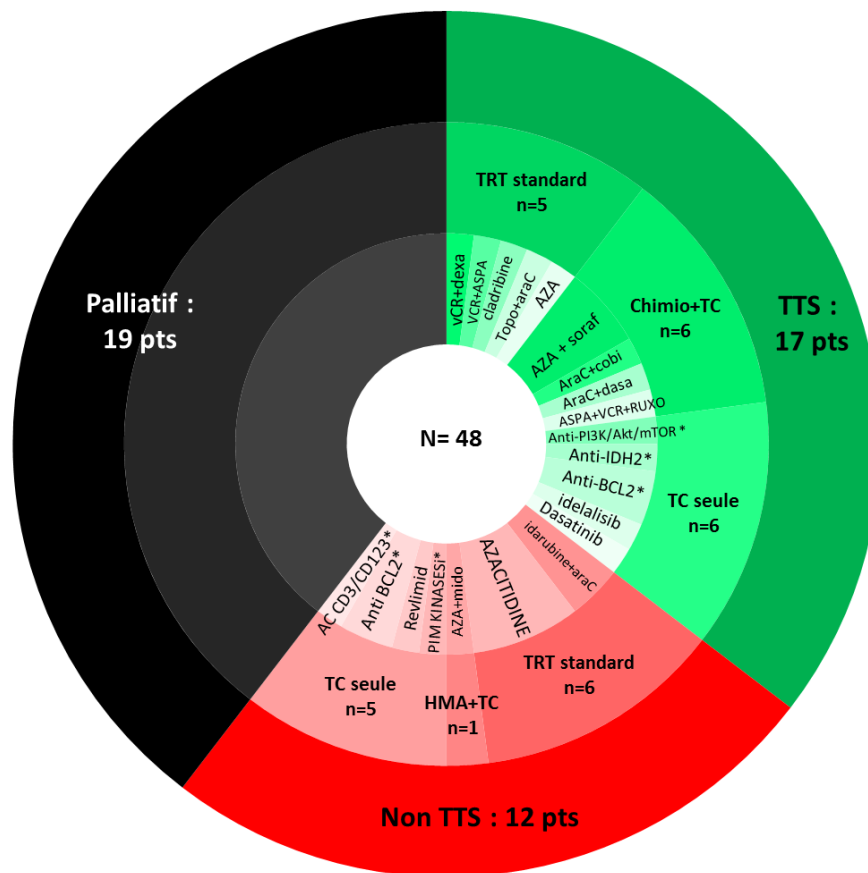


Figure 14 : représentation des différents traitements reçus par les patients suite aux analyses chimiogénomiques. Légende : TTS treatment tailored strategy ; TC thérapie ciblée ; TRT traitement ; HMA hypométhylants ; VCR vincristine ; dexa dexaméthasone ; ASPA asparaginase ; TOPO topotécan ; araC aracytine ; AZA azacitidine ; soraf sorafénib ; cobi cobimétinib ; dasa dasatinib ; RUXO ruxolitinib ; mido midostaurine ; AC anticorps ; * molécule délivrée dans le cadre d'un essai clinique.

6 Réponse et survie

Dans le groupe TTS, il y avait 4 réponses complètes (2 toujours en vie et en RC), 1 réponse partielle et 5 patients avec diminution de la blastose périphérique. Les 4 réponses complètes étaient obtenues après une allogreffe de CSH avec de la cladribine pour 1 patient, après l'association azacitidine + sorafénib chez 2 patients et après azacitidine seule pour un patient. Il y avait seulement une réponse partielle après azacitidine dans le groupe non TTS et aucune réponse dans le groupe non traité.

Cette différence de réponse entre groupe TTS et non TTS n'était pas expliquée par une différence d'âge entre les 2 groupes (âge médian 66 ans vs 62 ans respectivement, $p=0.5$), ni le PS à l'inclusion (PS médian à 1 dans les 2 groupes) ni le nombre médian de thérapies antérieures (2.2 vs 2.3, $p=0.7$).

La SG médiane depuis l'inclusion était de 3.3 mois (0.2-32.3) et de 5.6 (1.6-30.2), 6(0.8-16.8) et 2 mois (0.2-9.1) pour le groupe TTS, non TTS et non traité respectivement.

7 Associations entre mutation et réponse aux drogues

Dans un 1^{er} temps, nous avons voulu regarder si l'on retrouvait les corrélations entre les altérations actionnables retrouvés chez nos patients et leurs drogues associées sur nos DRSP (Table 5). Dans le groupe ayant à la fois une/des mutation(s) actionnable(s) et une/plusieurs sensibilité(s) aux drogues, il y avait des corrélations directes ou indirectes entre l'altération actionnable et le profil de sensibilité aux drogues chez 21/34 patients. Les corrélations les plus fréquentes étaient la sensibilité aux inhibiteurs de FLT3 chez les patients *FLT3+*, la sensibilité aux inhibiteurs de MEK chez les patients avec mutations de RAS ou activation supposée de la voie RAS (mutation de *PTEN* ou *PTPN11*, perte de *NF1*) ou encore la sensibilité aux inhibiteurs de la voie PI3K/AKT/mTOR chez les patients qui avaient une activation supposée de cette voie (par exemple, perte de *CUX1*). Cependant il y avait aussi des discordances pour quelques patients notamment les patients *IDH2* mutés qui étaient pour la plupart résistants aux anti IDH2.

Table 5: Corrélations entre mutations actionnables retrouvées chez nos patients et sensibilité aux drogues sur nos DRSP. Les mutations notées en gras étaient celles considérées comme actionnables lors de notre analyse.

Gène	Nbre de pts mutés	Thérapies potentielles (niveau d'évidence)	Références	Nbre de pts sensibles sur DRSP	Moyenne EC50 pts mutés	Moyenne EC50 pts WT	FDR
TET2	14	Agents hypométhylants (A2b)	(319,327)	10 patients (71%)	0,52	0,62	1,00
DNMT3A	11	Daunorubicine (A1)	(37)	4 patients (36%)	0,08	0,25	0,36
		Décitabine (A2)	(328)	0 patient	0,34	0,23	1,00
TP53	11	Réactivateur P53 (A2)	(329)	7 patients (64%)	0,20	0,28	1,00
		Décitabine (A2)	(330)	0 patient	0,23	0,26	1,00
		Alemtuzumab (B2b)	(331)	-	-	-	-
		HSP90i (A3)	(332)	4 patients (36%)	0,51	0,32	1,00
		Pramlintide (B3)	(333)	-	-	-	-
SRSF2	9	Inhibiteurs Spliceosome (A3)	(334)	-	-	-	-
NRAS	7	MEKi (A2/B2)	(279,335–339)	3 patients (43%)	0,63	0,97	0,95
		HSP90i (B3)	(311)	6 patients (86%)	0,04	0,43	0,01
PTPN11	7	SHP2/PTPN11i (A3)	(340)	-	-	-	-
		MEKi (A3/B3)	(341,342)	2 patients (28%)	0,82	0,94	1,00
NF1	6	MEKi (B2)	NCT01362803	1 patient (17%)	0,82	0,94	1,00
		Imatinib (B3)	(343)	0	1,00	0,95	0,44
		MTORi (B3)	(344)	2 patients (33%)	0,24	0,32	0,91
		BETi (B3)	(313)	6 patients (100%)	0,08	0,43	0,02
BCOR	5	enzastaurin (B3)	(345)	-	-	-	-
EZH2	5	EZH2i (B2)	(346)	-	-	-	-
		EZH2i + HDACi ou + décitabine (A3)	(248)	-	-	-	-
IDH2	5	IDH2i (A1)	(180)	1 patient (20%)	0,80	0,90	1,00
SF3B1	5	Inhibiteurs Spliceosome (A3/B3)	(347,348)	-	-	-	-
JAK2	4	JAK2i (B1/A2)	(349)	0 patient	0,96	0,91	1,00
U2AF1	4	FLT3i (A3)	(345)	1 patient (25%)	0,49	0,45	1,00
		Inhibiteurs Spliceosome (A3)	(347)	-	-	-	-
FLT3	3	FLT3i (A1)	(175,350)	2 patients (67%)	0,26	0,45	1,00
NOTCH1	3	NOTCH1i(B2)	(351)	-	-	-	-
		Notch réactivateur (A3)	(352)	-	-	-	-
NPM1	3	Daunorubicine (A1)	(37)	1 patient (33%)	-	-	-
STAG2	3	PARPi (B3)	(353)	-	-	-	-
APC	2	Inhibiteurs tankyrase, WNTi (B3)	(354)	-	-	-	-
CBL	2	JAKi (B3)	(355)	0 patient	-	-	-
		Dasatinib (B3)	(355)	1 patient (50%)	-	-	-
DDX41	2	Lenalidomide (A3)	(356)	0 patient	-	-	-
KRAS	2	MEKi (A2)	(279)	0 patient	-	-	-
PTCH1	2	Vismodegib (B2)	(357,358)	1 patient (100%)	-	-	-
ATM	1	ATRi, PARPi, cisplatine (B2)	(359,360)	-	-	-	-
		Temozolomide (B3)	(361)	-	-	-	-
CALR	1	JAK2i (B2)	(362)	0 patient	-	-	-
CUX1	1	PI3K AKTi (A3/B3)	(363,364)	0 patient	-	-	-
FAT1	1	BETi (B3)	(345)	0 patient	-	-	-
IDH1	1	IDH1i(A1)	(177)	0 patient	-	-	-
MYD88	1	Ibrutinib (B1)	(365)	-	-	-	-
PTEN	1	PI3K-AKT-mTORi (B2)	(366–368)	1 patient (100%)	-	-	-
		Trastuzumab (B2)	(369)	-	-	-	-
PTPR	1	STAT3i (B3)	(370)	-	-	-	-
RB1	1	Cisplatine (B3)	(360)	-	-	-	-
RIT1	1	MEKi (B3)	(371)	0 patient	-	-	-

Bien que le faible effectif de la cohorte rende l'interprétation difficile, nous avons voulu testé statistiquement les associations mutations et réponses aux drogues. Nous avons testé 1679 associations mutations/drogues. Nous avons gardé toutes les associations qui avaient un fold change <0.2 (défini de manière arbitraire) et un FDR significatif.

Nous avons retrouvé 52 associations significatives concernant 9 gènes (*DNMT3A*, *EZH2*, *TP53*, *RUNX1*, *PTPN11*, *NRAS*, *NF1*, *SF3B1*, et *JAK2*, Figure 15 et Table 5). Nous avons calculé un ratio pour illustrer combien la drogue était plus sensible ou résistante chez les patients mutés par rapport aux patients wild type. Le gène qui avait le plus d'associations significatives était *NRAS* (n=19), et comme attendu cela concernait surtout les inhibiteurs des kinases qui étaient plus efficaces chez les patients mutés (n=9, afatinib, AT9283, sorafenib, gilteritinib, MK206, ponatinib, regorafenib, volasertib and VX680). D'autres drogues apparaissaient plus efficaces chez les patients *NRAS* mutés: des chimiothérapies standards comme la daunorubicine, bortezomib, topotecan et azacitidine; et des thérapies ciblées comme l'anti BCL2 venetoclax; le BRDi JQ1; l'inhibiteur de HSP90 17AAG (association déjà rapportée en pré clinique (311)); et d'autres drogues comme le selinexor et l'hydroxychloroquine. Tous les ratio étaient compris 2 et 11 indiquant que la drogue était 2 à 11 fois plus efficace en présence de la mutation. Le second gène avec le plus d'associations significatives était *TP53*, associé à une résistance significative à 4 drogues: bleomycine, idarubine, nelarabine et nutlin3 (déjà rapportée dans un essai précoce(312)) mais les ratios étaient moins importants (entre 1.6 et 2.4). Les mutations de *JAK2* étaient associées à une sensibilité envers 3 drogues comme le HDACi entinostat (R=7), le BRDi JQ1 (R=4), et le topotécan (R=4). Les patients mutés *RUNX1*, normalement chimiorésistant présentaient une sensibilité accrue à idarubicine (R=4), clofarabine (R=7), and bléomycine (R=4) mais aussi au réactivateur de P53 PRIMA1 (R=3). Les mutations de *NF1* étaient associées à une sensibilité

au JQ1 (R=5, rapportée en pré clinique(313)) mais une résistance à l'aracytine et bleomycine (avec cependant un ratio faible à 1.3 pour les 2). Les mutants *EZH2* étaient associées à une résistance à 2 chimiothérapies (Aracytine et cladribine) et les mutants *PTPN11* à une sensibilité à 2 HDACi entinostat et panobinostat (R= 8 et 3) et JQ1 (R=6). Enfin, les patients *SF3B1* mutés étaient plus résistants au lapatinib mais plus sensibles à l'entinostat et les *DNMT3A* mutés étaient plus sensibles au selinexor (inhibiteur de CRM1, R=7).

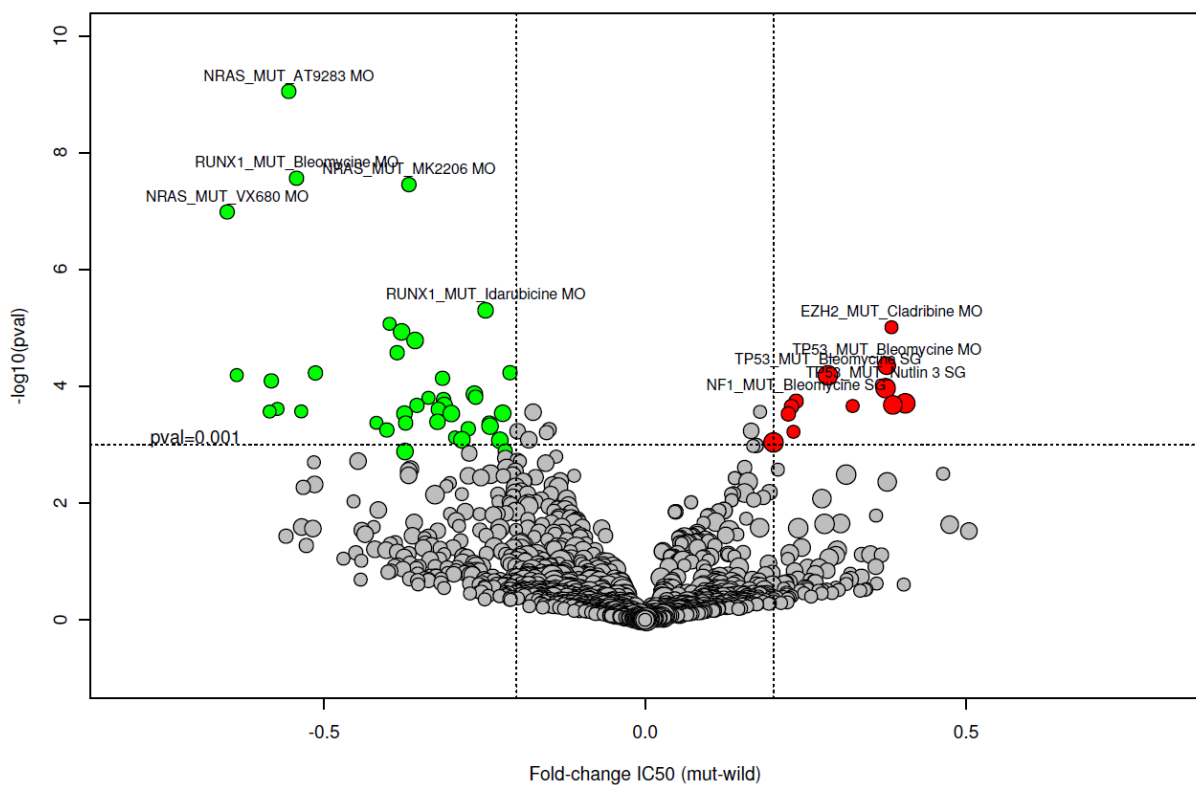


Figure 15 : Boxplot représentant les corrélations positives entre mutations et sensibilité aux drogues (en vert) et les corrélations négatives entre mutations et résistance (en rouge)

Table 5 : Ensemble des corrélations significatives entre mutations et drogues, triées du FDR le plus significatif au moins significatif.

Associations	Nbre mutés	Nbre WT	Moyenne EC50 mutés	Moyenne EC50 WT	Fold change	Ratio W/Mut	EC50 PBMC	FDR	Classe drogues
NRAS_MUT_AT9283 MO	5	31	0,08	0,64	-0,55	7,89	0,39	2,00E-06	JAK 2/3 inhibitor , Aurora A/B, Abl(T315I)
NRAS_MUT_MK2206 MO	5	32	0,04	0,41	-0,37	9,82	0,40	2,64E-05	Pan-Akt inhibitor
RUNX1_MUT_Bleomycine MO	5	29	0,25	0,79	-0,54	3,18	0,50	2,64E-05	DNA damage
NRAS_MUT_VX680 MO	5	29	0,14	0,79	-0,65	5,59	0,85	5,82E-05	Aurora inhibitor
RUNX1_MUT_Idarubicine MO	6	31	0,07	0,32	-0,25	4,32	0,17	2,26E-03	Inhibition topoisomerase II
EZH2_MUT_Cladribine MO	4	32	1,00	0,61	0,38	1,63	0,25	3,15E-03	Antimetabolite
JAK2_MUT_Entinostat SG	4	38	0,07	0,47	-0,40	6,76	0,33	3,15E-03	HDACi
NRAS_MUT_Topotecan SG	7	35	0,09	0,47	-0,38	5,33	0,34	3,31E-03	Inhibition topoisomerase I
NRAS_MUT_MK2206 SG	7	36	0,09	0,44	-0,36	5,15	0,40	4,12E-03	Pan-Akt inhibitor
NRAS_MUT_17AAG MO	5	30	0,04	0,43	-0,39	10,43	0,58	6,02E-03	heat shock protein inhibitor
TP53_MUT_Bleomycine MO	8	26	1,00	0,62	0,38	1,60	0,50	9,11E-03	DNA damage
NRAS_MUT_Ponatinib MO	5	32	0,02	0,23	-0,21	9,85	0,22	9,80E-03	multi target BCR ABL kinase inhibitor
NRAS_MUT_Selinexor MO	4	14	0,06	0,70	-0,64	11,05	0,36	9,80E-03	CRM1 inhibitor
NRAS_MUT_Venetoclax SG	5	18	0,40	0,91	-0,51	2,28	0,74	9,80E-03	anti BCL2
TP53_MUT_Bleomycine SG	10	32	1,00	0,72	0,28	1,40	0,50	9,80E-03	DNA damage
NRAS_MUT_OTX015 MO	5	32	0,04	0,35	-0,32	9,34	0,42	1,03E-02	BET bromodomain inhibitor
RUNX1_MUT_Clofarabine MO	5	31	0,10	0,68	-0,58	6,91	0,10	1,08E-02	Antimetabolite
TP53_MUT_Nutlin 3 SG	10	32	0,90	0,52	0,37	1,72	0,33	1,35E-02	p53/ MDM2 inhibitor
NRAS_MUT_Hydroxychloroquine SG	7	34	0,24	0,51	-0,27	2,10	0,38	1,63E-02	autophagy
JAK2_MUT_Topotecan SG	4	38	0,10	0,44	-0,34	4,43	0,34	1,70E-02	Inhibition topoisomerase I
NRAS_MUT_Afatininib MO	5	30	0,17	0,44	-0,26	2,54	0,53	1,70E-02	EGFR/HER2 inhibitor
DNMT3A_MUT_Selinexor MO	4	14	0,10	0,69	-0,58	6,67	0,36	1,73E-02	CRM1 inhibitor
EZH2_MUT_AraC SG	5	38	1,00	0,77	0,23	1,30	0,75	1,73E-02	Antimetabolite
NF1_MUT_AraC SG	5	38	1,00	0,77	0,22	1,29	0,75	1,73E-02	Antimetabolite
NF1_MUT_Bleomycine SG	5	37	0,99	0,76	0,24	1,31	0,50	1,73E-02	DNA damage
NF1_MUT_JQ1 MO	5	31	0,08	0,43	-0,36	5,55	0,85	1,73E-02	BET bromodomain inhibitor
NRAS_MUT_Giliteritinib MO	4	14	0,08	0,61	-0,54	7,92	0,80	1,73E-02	FLT3/AXL inhibitor
NRAS_MUT_Ponatinib SG	7	36	0,05	0,27	-0,22	5,64	0,22	1,73E-02	multi target BCR ABL kinase inhibitor
NRAS_MUT_Regorafenib MO	5	30	0,16	0,48	-0,32	3,01	0,38	1,73E-02	VEGFR, Kit, RET Raf-1 inhibitor
NRAS_MUT_Sorafenib SG	7	35	0,19	0,49	-0,30	2,60	0,35	1,73E-02	Multikinase inhibitor (B-Raf, Raf-1, VEGFR)
NRAS_MUT_Topotecan MO	5	30	0,05	0,37	-0,31	7,00	0,34	1,73E-02	Inhibition topoisomerase I
NRAS_MUT_Volasertib SG	7	36	0,11	0,42	-0,31	3,94	0,29	1,73E-02	Polo like kinase inhibitor
PTPN11_MUT_JQ1 MO	6	30	0,07	0,45	-0,37	6,22	0,85	1,73E-02	BET bromodomain inhibitor
PTPN11_MUT_Panobinostat MO	4	14	0,23	0,80	-0,57	3,47	0,95	1,73E-02	HDACi
SF3B1_MUT_Lapatinib MO	4	31	0,84	0,52	0,32	1,63	0,34	1,73E-02	EGFR et HER2 inhibitor
TP53_MUT_Idarubicine SG	10	33	0,70	0,29	0,41	2,38	0,23	1,73E-02	Inhibition topoisomerase II
TP53_MUT_Nutlin 3 MO	9	26	0,90	0,52	0,39	1,75	0,33	1,73E-02	p53/ MDM2 inhibitor
JAK2_MUT_JQ1 SG	4	39	0,12	0,54	-0,42	4,36	0,85	2,25E-02	BET bromodomain inhibitor
NRAS_MUT_JQ1 MO	5	31	0,06	0,44	-0,37	6,92	0,85	2,25E-02	BET bromodomain inhibitor
NRAS_MUT_Volasertib MO	5	32	0,08	0,32	-0,24	4,07	0,29	2,25E-02	Polo like kinase inhibitor
PTPN11_MUT_Entinostat MO	6	28	0,04	0,37	-0,32	8,37	0,33	2,25E-02	HDACi
NRAS_MUT_Daunorubicine SG	7	36	0,04	0,28	-0,24	6,75	0,05	2,48E-02	Inhibition topoisomerase II
NRAS_MUT_Sorafenib MO	5	30	0,22	0,50	-0,28	2,25	0,35	2,69E-02	Multikinase inhibitor (B-Raf, Raf-1, VEGFR)
NRAS_MUT_Azacitidine MO	5	30	0,25	0,66	-0,40	2,58	0,82	2,70E-02	DNA methylation inhibitor
RUNX1_MUT_Prima1 MO	6	30	0,09	0,29	-0,20	3,19	0,09	2,72E-02	re activator of mutant p53
EZH2_MUT_AraC MO	4	33	1,00	0,77	0,23	1,30	0,75	2,73E-02	Antimetabolite
SF3B1_MUT_Entinostat MO	4	30	0,05	0,34	-0,30	7,05	0,33	3,28E-02	HDACi
NRAS_MUT_Regorafenib SG	7	35	0,16	0,45	-0,29	2,76	0,38	3,46E-02	VEGFR, Kit, RET Raf-1 inhibitor
NRAS_MUT_Bortezomib SG	7	36	0,04	0,26	-0,23	6,97	0,08	3,46E-02	proteasom inhibitor
TP53_MUT_Nelarabine SG	10	32	1,00	0,80	0,20	1,25	0,36	3,70E-02	Purine analog
NRAS_MUT_Daunorubicine MO	5	31	0,03	0,25	-0,22	8,50	0,05	4,87E-02	Inhibition topoisomerase II
NRAS_MUT_OTX015 SG	7	36	0,10	0,48	-0,37	4,66	0,42	4,87E-02	BET bromodomain inhibitor

DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude portant sur 55 patients est la plus grande cohorte évaluant la faisabilité d'une stratégie de médecine personnalisée via une analyse chimiogénomique. Notre objectif principal a été atteint en montrant que les résultats de chimiogénomique étaient disponibles en moins de 21 jours pour 77% des patients, rendant cette approche intéressante dans le contexte des patients R/R. En effet, la survie dans ce groupe reste très courte, excédant rarement 6 mois (32,35), justifiant la nécessité d'obtenir des résultats dans un délai le plus court possible. Grâce aux résultats du NGS et des DRSP, un traitement personnalisé était envisageable pour 83.6% des patients et au final 30% des patients recevaient le traitement proposé en RCP, ce qui est encourageant dans cette population déjà très lourdement traitée. Les principales raisons de ne pas recevoir le traitement personnalisé étaient en lien avec l'état général du patient jugé trop altéré, le choix d'un autre traitement par le médecin référent notamment l'inclusion dans un essai disponible sur l'institut, ou encore l'indisponibilité de la drogue sur le marché. Ce dernier point concernant l'accessibilité des drogues est un écueil majeur dans la faisabilité d'une approche personnalisée et cela a conduit ces dernières années à une modification du design des essais cliniques, avec notamment la création des essais de type "basket" et "parapluie" (118) et de programmes facilitant l'inclusion dans les essais thérapeutiques comme discuté en introduction (117).

Bien qu'il y avait plus de RC dans le groupe personnalisé, nous n'avons pu montrer de bénéfice en survie dans ce groupe. Ceci pour plusieurs raisons : premièrement, ce n'était pas l'objectif principal, et le nombre de patients était trop faible pour mettre en évidence une différence s'il y en avait une. Enfin, notre cohorte était composée de patients au pronostic

très sombre et lourdement traités ce qui a pu limiter l'effet des thérapeutiques. La survie courte de 3.3 mois dans notre essai est un argument pour essayer d'inclure les patients plus précocement dans leur parcours thérapeutique, idéalement après la 1ère rechute.

En termes de génomique, notre cohorte avait un profil mutationnel particulier avec une prédominance de mutations de *TET2*, *DNMT3A* et *TP53* en lien avec le caractère réfractaire et multi traités des patients et qui diffère donc du profil des LAM de novo qui présentent majoritairement des mutations de *FLT3* et *NPM1*.

Dans notre étude, le statut mutationnel et la CGH array ont permis l'identification d'altérations actionnables chez 81% des patients ce qui concorde avec les chiffres de la littérature (310,314,315). Cependant, même si un patient arbore une mutation ou une altération dite actionnable, cela ne présage pas forcément d'une réponse à la drogue associée (316) car ces cibles ne sont pas toutes validées cliniquement et n'ont pas forcément toutes le même poids scientifique. Avec la démocratisation du NGS, de nombreux auteurs ont tenté de simplifier la classification de ces mutations actionnables en fonction de leur pertinence clinique (317) et de générer des outils pour aider les médecins à choisir la stratégie thérapeutique la plus appropriée (34). Nous avons donc reclasser l'ensemble des mutations présentées par les patients en utilisant la classification de Perera-bel publiée en 2018, en y ajoutant d'éventuelles nouvelles mutations actionnables récentes, comme *TET2* et les hypométhylants (319). Nous mettions alors en évidence que presque 100% des patients présentaient au moins une mutation actionnable de type B3 ce qui est plus élevé que ce qu'ils retrouvaient dans leur publication (73%) mais cela peut s'expliquer notamment par le fait que notre population réfractaire n'a pas le même profil mutationnel qu'une population de LAM au diagnostic. Au final, 40% des patients arborait une mutation A1 c'est à

dire pour laquelle un traitement ciblé est approuvé en clinique pour la LAM, et 23% avait une mutation A2 pour laquelle une drogue est en cours d'essai clinique. De notre point de vue, le pourcentage de mutations A1 est surestimé par le fait que Perera-bel classait les mutants *DNMT3A* et *NPM1* en A1 (association avec daunorubicine fortes doses(37)), ce qui ne nous semble pas relevant dans le contexte de nos patients R/R.

De plus, le fait de choisir un traitement ciblé sur une mutation/altération actionnable doit prendre en compte l'hétérogénéité clonale et la prédominance de certaines mutations au sein d'un clone (mutations drivers versus mutations passager) qui peuvent être à l'origine d'une absence d'efficacité d'une drogue sur sa cible prédite. Actuellement, un essai clinique est en cours pour évaluer si le fait de cibler une mutation driver dans un clone dominant est plus efficace par rapport à la même altération dans un sous clone (Deciphering Anti-tumour ResponseWithINtratumour heterogeneity [NCT02183883]).

Au final dans notre cohorte, la génomique a été à l'origine d'un traitement personnalisé chez seulement 5/17 patients (30%) soit 10% de la cohorte totale ce qui renforce l'idée que l'association à des tests fonctionnels est nécessaire pour guider le traitement et pour aider le clinicien dans la décision thérapeutique(111).

Parmis les tests fonctionnels disponibles, nous avons choisi les test de drogues ex vivo qui sont un moyen rapide d'identifier des drogues potentiellement efficaces et qui ont déjà été utilisé dans plusieurs études dans la LAM (296,297,300,320). Dans notre cohorte, la classe de drogue qui ressortait le plus souvent efficace et donc la plus proposée en RCP était la classe des inhibiteurs de kinases et notamment les inhibiteurs de pan kinases ce qui paraît censé dans la mesure où l'altération des voies de signalisation est un des mécanismes majeurs de la leucémogénèse. On retrouvait ensuite les chimiothérapies conventionnelles ce

qui est intéressant car malgré le caractère réfractaire multi traité des patients, il persiste pour bon nombre de patients une certaine sensibilité aux chimiothérapies qui pourraient à nouveau trouver leur place en association par exemple à d'autres thérapies ciblées ou dans des conditionnements séquentiels pré allogreffe. Enfin, les drogues en lien avec l'épigénétique occupaient également une place importante dans cette cohorte présentant de nombreuses mutations de la classe chromatin modifier et DNA methylation. La réponse aux drogues était très variable dans la cohorte et nous identifions 2 groupes de sensibilité différente aux drogues, un résistant et un plutôt sensible. Malheureusement nous n'avons pas trouvé de signature propre à chacun de ces 2 groupes, probablement à cause du faible effectif. De manière satisfaisante, les tests de drogues étaient reproductibles entre sang et moelle (excepté 3 patients), ce qui pourraient nous inciter à l'avenir (quand le pourcentage de blastes périphériques est suffisant) à ne tester les patients que sur sang périphérique, évitant ainsi des gestes invasifs aux patients et permettant dans certains cas un gain de temps pour les analyses. Au final, les tests de drogues étaient informatifs chez 42/48 patients (87%) avec l'identification de drogues prédites efficaces et ont été à l'origine d'un traitement personnalisé chez 14/17 patients soit 29% de la cohorte totale.

Le fait que certaines thérapies ciblées n'aient pas été efficaces sur leur cible moléculaire prédite (par exemple IDH2) peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. La première, comme expliqué plus haut, pourrait être que la mutation ciblée par la drogue faisait partie d'un clone minoritaire dont la disparition n'a eu que peu d'impact sur le phénotype malade. Deuxièmement, le problème pourrait venir de la technique des DRSP qui présente quelques écueils.

En effet, un des biais présenté par cette méthode est le temps réduit d'incubation de 48h qui peut sous estimer ou sous évaluer les effets de certaines drogues comme les hypométhylants ou les agents différenciants qui ont besoin de plusieurs cycles cellulaires pour exercer leurs effets (321). De plus, avec les DRSP, nous nous focalisons uniquement sur la mortalité cellulaire, là où pour certaines drogues comme les inhibiteurs d'IDH il serait plus judicieux d'étudier les marqueurs de différenciation via de la cytométrie de flux. Enfin, les DRSP ne prennent pas en compte l'impact du microenvironnement médullaire, connu pour augmenter la chimiorésistance ce qui peut donc affecter la sensibilité ex vivo (322).

L'absence de cut off pour estimer la sensibilité aux drogues et la difficulté d'appliquer les résultats en pratique clinique sont une difficulté supplémentaire qui nécessite d'avoir une expertise dans l'interprétation des résultats des chimiogrammes. Certaines équipes ont développé un score de sensibilité aux drogues (drug sensitivity scoring DSS) afin d'évaluer l'efficacité d'une drogue pour chaque patient (297,323) mais nous avons choisi de simplifier cette approche en utilisant un Z score, déjà utilisé dans les screening de drogues haut débit, qui permet de comparer un patient aux autres en mettant en évidence ceux qui se démarquent en termes de sensibilité à une drogue(324–326). Nous avons également pris en compte la réponse aux drogues avec les PBMC en utilisant un ratio $EC50_{\text{drogue}}/EC50_{\text{pbmc}}$, afin d'identifier les drogues les plus sélectives pour les cellules cancéreuses et avec potentiellement moins de toxicité systémique. Enfin, l'analyse des données nous a appris que les patients ayant moins de 25% de blastes avaient un profil résistant, pour des raisons encore inconnues, nous incitant à exclure ces patients de l'essai à l'avenir.

CONCLUSION

En conclusion, la chimiogénomique est une approche intéressante et innovante, faisable dans un délai raisonnable de 21 jours pour des patient ayant une LAM R/R et qui permet de proposer davantage de traitements personnalisés qu'avec de la génomique seule. Des efforts doivent être poursuivis pour perfectionner et développer les tests fonctionnels en association avec les données moléculaires. Le bénéfice clinique apporté par ce type d'approche n'est pas encore formellement démontré et doit être investigué dans des études contrôlées et randomisées de plus grande ampleur.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABL Abelson tyrosine kinase

ADN Acide desoxyribonucléique

ASXL1 Additional Sex Combs Like 1

Bcl-2 B cell lymphoma 2

BCR Breakpoint Cluster Region

BRDi: inhibiteur des bromodomaines

CALGB Cancer and Leukemia Group B

CBF Core Binding Factor

CD Classe de Différenciation (Cluster of differentiation)

CEBPA CCAAT/Enhancer Binding Protein (C/EBP), Alpha

c-MYC v-Myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog

2HG 2-Hydroxy-glutarate

FCSH Cellule Souche Hématopoïétique

DNMT3A DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 3 Alpha

DRSP drug resistance/sensitivity profiling (=tests de drogues ex vivo)

ELN European LeukemiaNet

EZH2 Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit

FAB French–American–British

FLT3 Fms-Related Tyrosine Kinase 3

FLT3-ITD FLT3 - Internal Tandem Duplications

FLT3-TKD FLT3- Tyrosine Kinase Domain

HDAC Histone Désacétylase

IDH1/2 Isocitrate Déshydrogenase 1/2

NPM1 Nucleophosmine

KIT V-Kit Hardy-Zuckerman 4 Feline Sarcoma Viral

KMT2A Lysine (K)-Specific Methyltransferase 2A

LAM Leucémie aigue myéloïde

LAL leucémies aigues lymphoblastiques

LMMC leucémie myélomonocytaire chronique

MO Moelle osseuse

MRD Maladie résiduelle (Minimal Residual Disease)

NGS Séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing)

PS Performans status

PTEN phosphatase and tensin homolog

PTPN11 Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 11

RAR α Retinoic Acid Receptor

RC réponse complète

RP réponse partielle

RTK Récepteur tyrosine kinase

RUNX1 Runt-Related Transcription Factor 1

SF3B1 Splicing Factor 3b, Subunit 1

SG survie globale

SMD syndrome myélodysplasique

SRSF2 Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 2 SS Side Scatter

SSE survie sans évènement

SSP survie sans progression

STAG2 Stromal Antigen 2

TC thérapie ciblée

TET2 Tet methylcytosine dioxygenase 2

TP53 Tumor Protein p53

TRG taux de réponse global

TTS tailored treatment strategy (= stratégie de traitement personnalisé)

U2AF1 U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1

WT1 Wilms Tumor Gene 1

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
2. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 : hémopathies malignes / 2016 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-2-hemopathies-malignes>
3. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM-L, Landgren O, Dickman PW, Björkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 16 avr 2009;113(16):3666- 72.
4. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults - biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. avr 2014;165(1):17- 38.
5. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 mai 2006;107(9):3481- 5.
6. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Büchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*. sept 2004;89(9):1082- 90.
7. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet Lond Engl*. 11 déc 2010;376(9757):2000- 8.
8. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 22 juill 2002;162(14):1597- 603.
9. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. févr 2007;136(4):624- 7.
10. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, März E, de Figuerido M, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica*. févr 2013;98(2):208- 16.
11. 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.
12. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 30 avr 2009;113(18):4179- 87.

13. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2015;33(31):3641- 9.
14. 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.
15. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 17 févr 2011;117(7):2137- 45.
16. Borthakur G, Lin E, Jain N, Estey EE, Cortes JE, O'Brien S, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer*. 15 juill 2009;115(14):3217- 21.
17. Cheung E, Perissinotti AJ, Bixby DL, Burke PW, Pettit KM, Benitez LL, et al. The leukemia strikes back: a review of pathogenesis and treatment of secondary AML. *Ann Hematol*. mars 2019;98(3):541- 59.
18. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 1 janv 2003;101(1):64- 70.
19. Sung PJ, Luger SM. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(1):1.
20. Buccisano F, Maurillo L, Schuurhuis GJ, Del Principe MI, Di Veroli A, Gurnari C, et al. The emerging role of measurable residual disease detection in AML in morphologic remission. *Semin Hematol*. avr 2019;56(2):125- 30.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451- 8.
22. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. oct 1985;103(4):620- 5.
23. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol*. déc 1999;10(12):1419- 32.
24. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 1 oct 2002;100(7):2292- 302.
25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937- 51.

26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391- 405.
27. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 22 juill 2010;116(3):354- 65.
28. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4075- 83.
29. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 15 déc 2002;100(13):4325- 36.
30. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. juin 2004;18(2):115- 36.
31. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 21 janv 2010;115(3):453- 74.
32. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 2017;129(4):424- 47.
33. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1 mai 2008;358(18):1909- 18.
34. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):53- 61.
35. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1136- 52.
36. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 24 sept 2009;361(13):1249- 59.
37. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 22 mars 2012;366(12):1079- 89.
38. Inc MG. RANDOMIZED COMPARISON OF 90 MG VERSUS 60 MG DAUNORUBICIN IN 7+3... by Christoph Röllig [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214551/christoph.rllig.randomized.comparison.of.90.mg.versus.60.mg.daunorubicin.in.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19045*media=3*marker=170

39. Berman E, Raymond V, Daghestani A, Arlin ZA, Gee TS, Kempin S, et al. 4-demethoxydaunorubicin (idarubicin) in combination with 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in the treatment of relapsed or refractory acute leukemia. *Cancer Res.* 15 janv 1989;49(2):477 - 81.
40. Berman E, McBride M. Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood.* 15 juin 1992;79(12):3267 - 73.
41. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti M-C, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2009;27(32):5397 - 403.
42. Lioure B, Bene MC, Pigneux A, Huynh A, Chevallier P, Fegueux N, et al. Early matched sibling hematopoietic cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study. *Blood.* 22 mars 2012;119(12):2943 - 8.
43. Gardin C, Chevret S, Pautas C, Turlure P, Raffoux E, Thomas X, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2013;31(3):321 - 7.
44. Récher C, Béné MC, Lioure B, Pigneux A, Vey N, Delaunay J, et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* févr 2014;28(2):440 - 3.
45. Liu H, Fu R, Li L, Wang G, Song J, Ruan E, et al. Comparison of Reduced-Intensity Idarubicin and Daunorubicin Plus Cytarabine as Induction Chemotherapy for Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Drug Investig.* févr 2017;37(2):167 - 74.
46. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 21 avr 2012;379(9825):1508 - 16.
47. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2011;29(4):369 - 77.
48. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):7000 - 7000.
49. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med.* 3 août 2017;377(5):454 - 64.
50. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med.* 6 oct 1994;331(14):896 - 903.
51. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 17 mars 2011;364(11):1027 - 36.
52. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin M-F, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2010;28(4):586 - 95.

53. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2013;31(27):3360- 8.
54. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 24 févr 2011;117(8):2366- 72.
55. Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, Renneville A, Pautas C, de Botton S, et al. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study. *Blood*. 18 août 2011;118(7):1754- 62.
56. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 10 juin 2009;301(22):2349- 61.
57. Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WLJ, Gratwohl AA, Passweg JR, Pabst T, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2012;30(17):2140- 6.
58. Brands-Nijenhuis AVM, Labopin M, Schouten HC, Volin L, Socié G, Cornelissen JJ, et al. Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. févr 2016;101(2):248- 55.
59. Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):274- 87.
60. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2015;16(9):1025- 36.
61. Il P. Final safety and efficacy data from the phase III QuANTUM-R study - oral abstract from ASH 2018 [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-final-safety-and-efficacy-data-from-the-phase-iii-quantum-r-study?_&__prerender
62. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;80- 97.
63. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 30 mai 2013;368(22):2059- 74.
64. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 1 sept 2002;100(5):1532- 42.
65. Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, Kashima K, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. déc 1996;10(12):1911- 8.

66. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 15 juin 2002;99(12):4326- 35.
67. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 15 sept 2001;98(6):1752- 9.
68. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 15 avr 2001;97(8):2434- 9.
69. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. août 2005;19(8):1345- 9.
70. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):2776- 84.
71. Liu S-B, Dong H-J, Bao X-B, Qiu Q-C, Li H-Z, Shen H-J, et al. Impact of FLT3-ITD length on prognosis of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 3 août 2018;haematol.2018.191809.
72. Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, Breitenbuecher F, Wittke K, Du J, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood*. 17 sept 2009;114(12):2386- 92.
73. Beran M, Luthra R, Kantarjian H, Estey E. FLT3 mutation and response to intensive chemotherapy in young adult and elderly patients with normal karyotype. *Leuk Res*. juin 2004;28(6):547- 50.
74. Renneville A, Roumier C, Biggio V, Nibourel O, Boissel N, Fenaux P, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. mai 2008;22(5):915- 31.
75. Liu X, Ye Q, Zhao X-P, Zhang P-B, Li S, Li R-Q, et al. RAS mutations in acute myeloid leukaemia patients: A review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. févr 2019;489:254- 60.
76. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, Delabesse E, Renneville A, Cornillet P, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 21 mars 2013;121(12):2213- 23.
77. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, Pape UJ, Tahiliani M, Bandukwala HS, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature*. 9 déc 2010;468(7325):839- 43.
78. Mutation in TET2 in myeloid cancers. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474426>
79. Chou W-C, Chou S-C, Liu C-Y, Chen C-Y, Hou H-A, Kuo Y-Y, et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood*. 6 oct 2011;118(14):3803- 10.

80. Landscape of TET2 mutations in acute myeloid leukemia. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116554>
81. Zhang T-J, Zhou J-D, Yang D-Q, Wang Y-X, Wen X-M, Guo H, et al. TET2 expression is a potential prognostic and predictive biomarker in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol.* août 2018;233(8):5838 - 46.
82. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343549>
83. Cedena MT, Rapado I, Santos-Lozano A, Ayala R, Onecha E, Abaigar M, et al. Mutations in the DNA methylation pathway and number of driver mutations predict response to azacitidine in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget.* 27 oct 2017;8(63):106948 - 61.
84. Yan X-J, Xu J, Gu Z-H, Pan C-M, Lu G, Shen Y, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet.* 13 mars 2011;43(4):309- 15.
85. Thol F, Damm F, Lüdeking A, Winschel C, Wagner K, Morgan M, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2011;29(21):2889- 96.
86. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21130701>
87. Molenaar RJ, Thota S, Nagata Y, Patel B, Clemente M, Przychodzen B, et al. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia.* nov 2015;29(11):2134- 42.
88. Mondesir J, Willekens C, Touat M, Botton S de. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med.* 2016;7:171.
89. Amaya ML, Pollyea DA. Targeting the *IDH2* Pathway in Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 16 mai 2018;1078-0432.CCR-18- 0536.
90. Green CL, Evans CM, Zhao L, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, et al. The prognostic significance of IDH2 mutations in AML depends on the location of the mutation. *Blood.* 14 juill 2011;118(2):409- 12.
91. Janin M, Mylonas E, Saada V, Micol J-B, Renneville A, Quivoron C, et al. Serum 2-hydroxyglutarate production in IDH1- and IDH2-mutated de novo acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2014;32(4):297- 305.
92. Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy. *Semin Hematol.* oct 2002;39(4 Suppl 3):6- 11.
93. Osato M, Asou N, Abdalla E, Hoshino K, Yamasaki H, Okubo T, et al. Biallelic and heterozygous point mutations in the runt domain of the AML1/PEBP2alphaB gene associated with myeloblastic leukemias. *Blood.* 15 mars 1999;93(6):1817- 24.

94. Nerlov C. C/EBPalpha mutations in acute myeloid leukaemias. *Nat Rev Cancer*. mai 2004;4(5):394- 400.
95. Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, et al. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):570- 7.
96. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171880>
97. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T, Schoch C. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. nov 2005;90(11):1502- 10.
98. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, Bonansea J, Cervera N, Carbuccioni N, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. juin 2009;145(6):788- 800.
99. Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave LM, Gao J, Hricik T, Shih AH, et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression. *Cancer Cell*. 14 août 2012;22(2):180- 93.
100. Inoue D, Kitaura J, Togami K, Nishimura K, Enomoto Y, Uchida T, et al. Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation–altering ASXL1 mutations. *J Clin Invest*. nov 2013;123(11):4627- 40.
101. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*. 1 févr 2007;109(3):874- 85.
102. Prevalence, clinical profile, and prognosis of NPM mutations in AML with normal karyotype. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16046528>
103. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3740- 6.
104. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expres... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109776>
105. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076867>
106. Nucleophosmin mutations in de novo acute myeloid leukemia: the age-dependent incidences and the stability during disease evolution. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540685>
107. Burke MJ. Minimal Residual Disease in NPM1-Mutated AML. *N Engl J Med*. 4 févr 2016;374(5):481- 2.

108. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 6 juin 1991;351(6326):453- 6.
109. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, Patel Y, Allen C, Green C, et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. janv 2009;23(1):203- 6.
110. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186996>
111. Letai A. Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. *Nat Med*. 8 sept 2017;23(9):1028- 35.
112. Barbany G, Höglund M, Simonsson B, Swedish CML Group. Complete molecular remission in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *N Engl J Med*. 15 août 2002;347(7):539- 40.
113. Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab treatment in breast cancer. *N Engl J Med*. 18 mai 2006;354(20):2186; author reply 2186.
114. Incorvati JA, Shah S, Mu Y, Lu J. Targeted therapy for HER2 positive breast cancer. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 3 juin 2013;6:38.
115. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):30- 9.
116. O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother*. févr 2013;47(2):189- 97.
117. Buzyn A, Blay J-Y, Hoog-Labouret N, Jimenez M, Nowak F, Deley M-CL, et al. Equal access to innovative therapies and precision cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 22 mars 2016;13:385.
118. West H (Jack). Novel Precision Medicine Trial Designs: Umbrellas and Baskets. *JAMA Oncol*. 1 mars 2017;3(3):423.
119. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2010;28(33):4877- 83.
120. Tsimberidou A-M, Wen S, Hong DS, Wheeler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized Medicine for Patients with Advanced Cancer in the Phase I Program at MD Anderson: Validation and Landmark Analyses. *Clin Cancer Res*. 15 sept 2014;20(18):4827- 36.
121. Massard C, Michiels S, Féré C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 2017;7(6):586- 95.
122. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 10 nov 2015;33(32):3817- 25.
123. Jardim DL, Fontes Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, Lee JJ, Hong DS, et al. Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. *J Natl Cancer Inst*. nov 2015;107(11).

124. Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* oct 2015;16(13):1324- 34.
125. Tsimberidou AM, Kurzrock R. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *Lancet Oncol.* déc 2015;16(16):e579- 80.
126. Prasad V, Gale RP. Precision medicine in acute myeloid leukemia: Hope, hype or both? *Leuk Res.* 2016;48:73- 7.
127. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
128. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* août 1988;72(2):567- 72.
129. Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Micléa JM, Chastang C, et al. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 15 mai 1995;85(10):2643- 53.
130. Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. *Int J Mol Sci.* 23 avr 2019;20(8).
131. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 1 oct 2009;114(14):2984- 92.
132. Wu M, Li C, Zhu X. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* [Internet]. 4 déc 2018 [cité 13 avr 2019];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280371/>
133. Alvarado Y, Kantarjian HM, Luthra R, Ravandi F, Borthakur G, Garcia-Manero G, et al. Treatment with FLT3 inhibitor in patients with *FLT3* -mutated acute myeloid leukemia is associated with development of secondary *FLT3* -tyrosine kinase domain mutations: FLT3 Inhibitor Treatment in Mutated AML. *Cancer.* 15 juill 2014;120(14):2142- 9.
134. Baker SD, Zimmerman EI, Wang Y-D, Orwick S, Zatechka DS, Buaboonnang J, et al. Emergence of Polyclonal FLT3 Tyrosine Kinase Domain Mutations during Sequential Therapy with Sorafenib and Sunitinib in FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* 15 oct 2013;19(20):5758- 68.
135. Hasskarl J. Sorafenib. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* 2010;184:61- 70.
136. O'Farrell A-M, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KWH, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood.* 1 mai 2003;101(9):3597- 605.
137. Zhang W, Konopleva M, Shi Y, McQueen T, Harris D, Ling X, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 6 févr 2008;100(3):184- 98.

138. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, Leber B, Wells R, Brandwein J, et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma*. févr 2010;51(2):252-60.
139. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1856-62.
140. Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Levis MJ, et al. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv*. 24 janv 2017;1(5):331-40.
141. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. déc 2015;16(16):1691-9.
142. Tschan-Plessl A, Halter JP, Heim D, Medinger M, Passweg JR, Gerull S. Synergistic effect of sorafenib and cGvHD in patients with high-risk *FLT3*-ITD+AML allows long-term disease control after allogeneic transplantation. *Ann Hematol*. nov 2015;94(11):1899-905.
143. Xuan L, Wang Y, Huang F, Jiang E, Deng L, Wu B, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 1 mai 2018;124(9):1954-63.
144. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. nov 2016;175(3):496-504.
145. Il P. SORMAIN study of maintenance therapy with sorafenib in patients with *FLT3*-ITD acute myeloid leukemia - oral abstract from ASH 2018 [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-maintenance-therapy-with-sorafenib-in-patients-with-flt3-itd-acute-myeloid-leukemia-sormain-trial?_&__prerender
146. Zhang Y, Xuan L, Fan Z, Huang F, Jiang Q, Xu N, et al. [Sorafenib as salvage therapy in refractory relapsed acute myeloid leukemia with positive *FLT3* mutation]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. avr 2016;37(4):292-6.
147. Metzelder SK, Schroeder T, Lübbert M, Ditschkowski M, Götze K, Scholl S, et al. Long-term survival of sorafenib-treated *FLT3*-ITD-positive acute myeloid leukaemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer*. nov 2017;86:233-9.
148. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, Thompson JE, Ford LA, Freyer CW, et al. Decitabine and Sorafenib Therapy in *FLT3*-ITD-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2015;15:S73-9.
149. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and *FLT3*-internal tandem duplication mutation. *Blood*. 6 juin 2013;121(23):4655-62.

150. Cooper BW, Kindwall-Keller TL, Craig MD, Creger RJ, Hamadani M, Tse WW, et al. A phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juill 2015;15(7):428-432.e2.
151. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, Nazha A, Borthakur G, Daver N, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* avr 2015;90(4):276- 81.
152. Williams CB, Kambhampati S, Fiskus W, Wick J, Dutreix C, Ganguly S, et al. Preclinical and phase I results of decitabine in combination with midostaurin (PKC412) for newly diagnosed elderly or relapsed/refractory adult patients with acute myeloid leukemia. *Pharmacotherapy.* déc 2013;33(12):1341- 52.
153. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* janv 2003;9(1):327- 37.
154. Fiedler W. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood.* 28 sept 2004;105(3):986- 93.
155. Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol.* juin 2015;169(5):694- 700.
156. Kampa-Schittenhelm KM, Heinrich MC, Akmut F, Döhner H, Döhner K, Schittenhelm MM. Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms. *Mol Cancer.* 2013;12(1):19.
157. Cortes JE, Perl AE, Dombret H, Dohner H, Steffen B, Rousselot PH, et al. Response rate and bridging to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with quizartinib (AC220) in patients with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory AML after second-line chemotherapy or previous bone marrow transplant. *J Clin Oncol.* 20 mai 2013;31(15_suppl):7012- 7012.
158. Perl AE, Dohner H, Rousselot PH, Marie J-P, Martinelli G, Shah NP, et al. Efficacy and safety of quizartinib (AC220) in patients age \geq 70 years with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *J Clin Oncol.* 20 mai 2013;31(15_suppl):7023- 7023.
159. Final results of a randomized phase 2 study showing the clinical benefit of quizartinib (AC220) in patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7100
160. Laboratory and Clinical Investigations to Identify the Optimal Dosing Strategy for Quizartinib (AC220) Monotherapy in FLT3-ItD-Positive (+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) | *Blood Journal* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4042?sso-checked=true>
161. The benefit of treatment with quizartinib and subsequent bridging to HSCT for FLT3-ITD(+) patients with AML. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7093

162. Altman JK, Foran JM, Pratz KW, Trone D, Cortes JE, Tallman MS. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* févr 2018;93(2):213- 21.
163. The Combination of Quizartinib with Azacitidine or Low Dose Cytarabine Is Highly Active in Patients (Pts) with FLT3-ITD Mutated Myeloid Leukemias: Interim Report of a Phase I/II Trial | *Blood Journal* [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/723?sso-checked=true
164. Kampa-Schittenhelm KM, Frey J, Haeusser LA, Illing B, Pavlovsky AA, Blumenstock G, et al. Crenolanib is a type I tyrosine kinase inhibitor that inhibits mutant *KIT* D816 isoforms prevalent in systemic mastocytosis and core binding factor leukemia. *Oncotarget* [Internet]. 10 oct 2017 [cité 13 avr 2019];8(47). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/19970>
165. Zimmerman EI, Turner DC, Buaboonnam J, Hu S, Orwick S, Roberts MS, et al. Crenolanib is active against models of drug-resistant FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Blood.* 21 nov 2013;122(22):3607- 15.
166. Low Relapse Rate in Younger Patients \leq 60 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Crenolanib and Cytarabine/Anthracycline Chemotherapy | *Blood Journal* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/566?sso-checked=true
167. Crenolanib, a Type I FLT3 TKI, Can be Safely Combined with Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy and Results in High Response Rates in Patients with Newly Diagnosed FLT3 Mutant Acute Myeloid Leukemia (AML) | *Blood Journal* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1071>
168. Safety Study of Salvage Chemotherapy High-Dose Ara-C/Mitoxantrone (HAM) and Type I FLT3-TKI Crenolanib in First Relapsed/Primary Refractory AML | *Blood Journal* [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3983?sso-checked=true>
169. Ohanian M, Kantarjian HM, Borthakur G, Kadia TM, Konopleva M, Garcia-Manero G, et al. Efficacy of a Type I FLT3 Inhibitor, Crenolanib, with Idarubicin and High-Dose Ara-C in Multiply Relapsed/Refractory FLT3+ AML. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):2744- 2744.
170. Randhawa JK, Kantarjian HM, Borthakur G, Thompson PA, Konopleva M, Daver N, et al. Results of a Phase II Study of Crenolanib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Patients (Pts) with Activating FLT3 Mutations. *Blood.* 6 déc 2014;124(21):389- 389.
171. Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerreter T, Thomas S, Rydzek J, Meijide JB, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia.* mai 2018;32(5):1168- 79.
172. Mori M, Kaneko N, Ueno Y, Yamada M, Tanaka R, Saito R, et al. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Invest New Drugs.* 2017;35(5):556- 65.
173. Lee LY, Hernandez D, Rajkhowa T, Smith SC, Raman JR, Nguyen B, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood.* 12 2017;129(2):257- 60.
174. II P. Combination of gilteritinib with induction and consolidation chemotherapy for the treatment of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [Internet]. [cité 27 avr 2019].

Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-gilteritinib-in-combination-with-induction-and-consolidation-chemotherapy-in-patients-with-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia?_&__prerender

175. Dhillon S. Gilteritinib: First Global Approval. *Drugs*. févr 2019;79(3):331- 9.
176. Ragon BK, DiNardo CD. Targeting IDH1 and IDH2 Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. déc 2017;12(6):537- 46.
177. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 21 juin 2018;378(25):2386- 98.
178. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, Penard-Lacronique V, Schalm S, Hansen E, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 3 mai 2013;340(6132):622- 6.
179. Yen K, Travins J, Wang F, David MD, Artin E, Straley K, et al. AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic *IDH2* Mutations. *Cancer Discov*. mai 2017;7(5):478- 93.
180. Amatangelo MD, Quek L, Shih A, Stein EM, Roshal M, David MD, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood*. 10 2017;130(6):732- 41.
181. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 10 2017;130(6):722- 31.
182. II P. Ivosidenib or enasidenib in combination with induction and consolidation therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia with IDH or IDH2 mutation - oral abstract presented at ASH 2018 [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-ivosidenib-or-enasidenib-in-combination-with-induction-and-consolidation-therapy-in-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia-with-idh-or-idh2-mutation?_&__prerender
183. II P. Enasidenib in previously untreated IDH2-mutated acute myeloid leukemia - results from the Beat AML Master Trial - oral abstract from ASH 2018 [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-enasidenib-in-previously-untreated-idh2-mutated-acute-myeloid-leukemia-results-from-the-beat-aml-master-trial?_&__prerender
184. Combination of Enasidenib and Venetoclax Shows Superior Anti-Leukemic Activity Against IDH2 Mutated AML in Patient-Derived Xenograft Models | *Blood Journal* [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/562?sso-checked=true
185. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, Nazir A, Rustenburg AS, Albanese SK, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature*. 2018;559(7712):125- 9.
186. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7 janv 2000;100(1):57- 70.
187. McBride A, Houtmann S, Wilde L, Vigil C, Eischen CM, Kasner M, et al. The Role of Inhibition of Apoptosis in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndrome. *Front Oncol*. 2019;9:192.
188. Testa U, Riccioni R. Deregulation of apoptosis in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. janv 2007;92(1):81- 94.

189. Ogilvy S, Metcalf D, Print CG, Bath ML, Harris AW, Adams JM. Constitutive Bcl-2 expression throughout the hematopoietic compartment affects multiple lineages and enhances progenitor cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 déc 1999;96(26):14943- 8.
190. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 3 janv 2019;133(1):7- 17.
191. Phase 1/2 Study of Venetoclax with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Chemotherapy: 1-Year Outcomes | *Blood Journal* [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/890?sso-checked=true
192. Il P. Venetoclax in combination with chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia – CAVEAT study - Oral abstract from ASH 2018 [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-venetoclax-in-combination-with-chemotherapy-in-elderly-patients-with-acute-myeloid-leukemia-caveat-study?_&__prerender
193. Aldoss I, Yang D, Aribi A, Ali H, Sandhu K, Al Malki MM, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. sept 2018;103(9):e404- 7.
194. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, Kadia T, Jain N, Pemmaraju N, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. mars 2018;93(3):401 - 7.
195. Konopleva M, Letai A. BCL-2 inhibition in AML: an unexpected bonus? *Blood*. 6 sept 2018;132(10):1007- 12.
196. 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*. 1 oct 2016;6(10):1106- 17.
197. Teh T-C, Nguyen N-Y, Moujalled DM, Segal D, Pomilio G, Rijal S, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1. *Leukemia*. févr 2018;32(2):303- 12.
198. Moujalled DM, Pomilio G, Ghiurau C, Ivey A, Salmon J, Rijal S, et al. Combining BH3-mimetics to target both BCL-2 and MCL1 has potent activity in pre-clinical models of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. avr 2019;33(4):905- 17.
199. Kojima K, Ishizawa J, Andreeff M. Pharmacological activation of wild-type p53 in the therapy of leukemia. *Exp Hematol*. sept 2016;44(9):791- 8.
200. Inc MG. PHASE 1B/2 COMBINATION STUDY OF APR-246 AND AZACITIDINE (AZA) IN... by David Sallman [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214477/david.sallman.phase.1b.2.combination.study.of.apr-246.and.azacitidine.28aza29.in.html?f=media=1>
201. Cassier PA, Castets M, Belhabri A, Vey N. Targeting apoptosis in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 10 oct 2017;117(8):1089- 98.
202. Sun Y, Chen B-R, Deshpande A. Epigenetic Regulators in the Development, Maintenance, and Therapeutic Targeting of Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2018;8:41.

203. Stahl M, Gore SD, Vey N, Prebet T. Lost in translation? Ten years of development of histone deacetylase inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(3):307- 17.
204. Bewersdorf JP, Shallis R, Stahl M, Zeidan AM. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: what are the options? *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620718816698.
205. Cerrano M, Itzykson R. New Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia in 2019. *Curr Oncol Rep*. 4 févr 2019;21(2):16.
206. Agrawal K, Das V, Vyas P, Hajdúch M. Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs - A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacol Ther*. 2018;188:45- 79.
207. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2010;28(4):562- 9.
208. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. mars 2009;10(3):223- 32.
209. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 16 juill 2015;126(3):291- 9.
210. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, Linkesch W, Stauder R, Pfeilstocker M, et al. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol*. nov 2014;93(11):1825- 38.
211. Thépot S, Itzykson R, Seegers V, Recher C, Raffoux E, Quesnel B, et al. Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: a report on 149 patients. *Am J Hematol*. avr 2014;89(4):410- 6.
212. Itzykson R, Thépot S, Berthon C, Delaunay J, Bouscary D, Cluzeau T, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leuk Res*. févr 2015;39(2):124- 30.
213. 5-Azacytidine treatment for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619977>
214. 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 J Hematol Oncol*. 16 avr 2013;6:29.
215. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. mars 2015;11(1):54- 61.
216. Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarrokhi A, Jankowska AM, Hasrouni E, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia*. janv 2014;28(1):78- 87.

217. Garcia-Manero G, Gore SD, Kambhampati S, Scott B, Tefferi A, Cogle CR, et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. avr 2016;30(4):889- 96.
218. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2670- 7.
219. Huls G, Suci S, Wijermans P, Kicinski M, Lübbert M. 10-day vs 5-day decitabine: equivalence cannot be concluded. *Lancet Haematol*. 2019;6(4):e177.
220. Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL, Yee KWL, O'Connell CL, Tibes R, et al. Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1317- 26.
221. Phase III ASTRAL-1 Study of Guadecitabine in Patients With Treatment-Naïve AML Ineligible to Receive Intensive Induction Chemotherapy - The ASCO Post [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ascopost.com/News/59132>
222. Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions. *Biochim Biophys Acta*. déc 2010;1799(10- 12):717- 25.
223. Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, Xiao JJ, Klisovic RB, Moran M, et al. A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 févr 2005;105(3):959- 67.
224. Klimek VM, Firicanis S, Maslak P, Guernah I, Baum M, Wu N, et al. Tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics studies of depsipeptide (romidepsin) in patients with acute myelogenous leukemia or advanced myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 févr 2008;14(3):826- 32.
225. Gojo I, Tan M, Fang H-B, Sadowska M, Lapidus R, Baer MR, et al. Translational phase I trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) combined with cytarabine and etoposide in patients with relapsed, refractory, or high-risk acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2013;19(7):1838- 51.
226. DeAngelo DJ, Spencer A, Bhalla KN, Prince HM, Fischer T, Kindler T, et al. Phase Ia/II, two-arm, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat administered via two dosing schedules in patients with advanced hematologic malignancies. *Leukemia*. août 2013;27(8):1628- 36.
227. Zuber J, Shi J, Wang E, Rappaport AR, Herrmann H, Sison EA, et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature*. 3 août 2011;478(7370):524- 8.
228. Alqahtani A, Choucair K, Ashraf M, Hammouda DM, Alloghbi A, Khan T, et al. Bromodomain and extra-terminal motif inhibitors: a review of preclinical and clinical advances in cancer therapy. *Future Sci OA*. mars 2019;5(3):FSO372.
229. Braun T, Gardin C. Investigational BET bromodomain protein inhibitors in early stage clinical trials for acute myelogenous leukemia (AML). *Expert Opin Investig Drugs*. 3 juill 2017;26(7):803- 11.

230. Berthon C, Raffoux E, Thomas X, Vey N, Gomez-Roca C, Yee K, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with acute leukaemia: a dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol.* avr 2016;3(4):e186-195.
231. First-in-human study of ABBV-075 (mivebresib), a pan-inhibitor of bromodomain and extra terminal (BET) proteins, in patients (pts) with relapsed/refractory (RR) acute myeloid leukemia (AML): Preliminary data. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 20 avr 2019]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7019
232. Drusbosky LM, Vidva R, Gera S, Lakshminarayana AV, Shyamasundar VP, Agrawal AK, et al. Predicting response to BET inhibitors using computational modeling: A BEAT AML project study. *Leuk Res.* févr 2019;77:42- 50.
233. Okada Y, Feng Q, Lin Y, Jiang Q, Li Y, Coffield VM, et al. hDOT1L links histone methylation to leukemogenesis. *Cell.* 22 avr 2005;121(2):167- 78.
234. Kühn MWM, Hadler MJ, Daigle SR, Koche RP, Krivtsov AV, Olhava EJ, et al. MLL partial tandem duplication leukemia cells are sensitive to small molecule DOT1L inhibition. *Haematologica.* mai 2015;100(5):e190-193.
235. Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, Tibes R, Berdeja JG, Savona MR, et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. *Blood.* 14 juin 2018;131(24):2661- 9.
236. Rau RE, Rodriguez BA, Luo M, Jeong M, Rosen A, Rogers JH, et al. DOT1L as a therapeutic target for the treatment of DNMT3A-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 18 2016;128(7):971- 81.
237. Kühn MWM, Song E, Feng Z, Sinha A, Chen C-W, Deshpande AJ, et al. Targeting Chromatin Regulators Inhibits Leukemogenic Gene Expression in NPM1 Mutant Leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1166- 81.
238. Klaus CR, Iwanowicz D, Johnston D, Campbell CA, Smith JJ, Moyer MP, et al. DOT1L inhibitor EPZ-5676 displays synergistic antiproliferative activity in combination with standard of care drugs and hypomethylating agents in MLL-rearranged leukemia cells. *J Pharmacol Exp Ther.* sept 2014;350(3):646- 56.
239. Wang J, Saijo K, Skola D, Jin C, Ma Q, Merkurjev D, et al. Histone demethylase LSD1 regulates hematopoietic stem cells homeostasis and protects from death by endotoxic shock. *Proc Natl Acad Sci.* 9 janv 2018;115(2):E244- 52.
240. Fiskus W, Sharma S, Shah B, Portier BP, Devaraj SGT, Liu K, et al. Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells. *Leukemia.* nov 2014;28(11):2155- 64.
241. Castelli G, Pelosi E, Testa U. Targeting histone methyltransferase and demethylase in acute myeloid leukemia therapy. *OncoTargets Ther.* 28 déc 2017;11:131- 55.
242. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, Ketterling R, Melnick A, Greenberg PL, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2014;32(12):1242- 8.
243. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk

Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2017;35(24):2745 - 53.

244. Garcia-Manero G, Abaza Y, Takahashi K, Medeiros BC, Arellano M, Khaled SK, et al. Pracinostat plus azacitidine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood Adv*. 26 févr 2019;3(4):508 - 18.

245. Garcia-Manero G, Montalban-Bravo G, Berdeja JG, Abaza Y, Jabbour E, Essell J, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 15 mai 2017;123(6):994 - 1002.

246. Issa J-P, Garcia-Manero G, Huang X, Cortes J, Ravandi F, Jabbour E, et al. Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 15 févr 2015;121(4):556 - 61.

247. Momparler RL, Côté S, Momparler LF, Idaghdour Y. Inhibition of DNA and Histone Methylation by 5-Aza-2'-Deoxycytidine (Decitabine) and 3-Deazaneplanocin-A on Antineoplastic Action and Gene Expression in Myeloid Leukemic Cells. *Front Oncol*. 2017;7:19.

248. Fiskus W, Wang Y, Sreekumar A, Buckley KM, Shi H, Jillella A, et al. Combined epigenetic therapy with the histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-deazaneplanocin A and the histone deacetylase inhibitor panobinostat against human AML cells. *Blood*. 24 sept 2009;114(13):2733 - 43.

249. Avramis VI, Mecum RA, Nyce J, Steele DA, Holcenberg JS. Pharmacodynamic and DNA methylation studies of high-dose 1-beta-D-arabinofuranosyl cytosine before and after in vivo 5-azacytidine treatment in pediatric patients with refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;24(4):203 - 10.

250. Ye X-N, Zhou X-P, Wei J-Y, Xu G-X, Li Y, Mao L-P, et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1311 - 8.

251. Scandura JM, Roboz GJ, Moh M, Morawa E, Brenet F, Bose JR, et al. Phase 1 study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML. *Blood*. 11 août 2011;118(6):1472 - 80.

252. Müller-Tidow C, Tschanter P, Röllig C, Thiede C, Koschmieder A, Stelljes M, et al. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML-AZA trial of the Study Alliance Leukemia. *Leukemia*. mars 2016;30(3):555 - 61.

253. Zhang J-L, Cao Y-P, Li J-G. [Efficacy and Safety of Decitabine Combined with CAG (Cytarabine, Aclarubicin, G-CSF) for Patients with Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: a Meta-Analysis]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. avr 2019;27(2):494 - 503.

254. Rosato R, Hock S, Dent P, Dai Y, Grant S. LBH-589 (panobinostat) potentiates fludarabine anti-leukemic activity through a JNK- and XIAP-dependent mechanism. *Leuk Res*. avr 2012;36(4):491 - 8.

255. Garcia-Manero G, Tambaro FP, Bekele NB, Yang H, Ravandi F, Jabbour E, et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2204 - 10.

256. SWOG S1203: A Randomized Phase III Study of Standard Cytarabine Plus Daunorubicin (7+3) Therapy Versus Idarubicin with High Dose Cytarabine (IA) with or without Vorinostat (IA+V) in

Younger Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) | Blood Journal [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/901?sso-checked=true>

257. Ocio EM, Herrera P, Olave M-T, Castro N, Pérez-Simón JA, Brunet S, et al. Panobinostat as part of induction and maintenance for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: phase Ib/II panobidara study. *Haematologica*. oct 2015;100(10):1294- 300.
258. Almstedt M, Blagitko-Dorfs N, Duque-Afonso J, Karbach J, Pfeifer D, Jäger E, et al. The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine induces expression of NY-ESO-1 and other cancer/testis antigens in myeloid leukemia cells. *Leuk Res*. juill 2010;34(7):899- 905.
259. Gbolahan OB, Zeidan AM, Stahl M, Abu Zaid M, Farag S, Paczesny S, et al. Immunotherapeutic Concepts to Target Acute Myeloid Leukemia: Focusing on the Role of Monoclonal Antibodies, Hypomethylating Agents and the Leukemic Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 31 juill 2017;18(8).
260. Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, Yadav SS, Sharma P, Allison J, et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2018;32(5):1094- 105.
261. Ørskov AD, Treppendahl MB, Skovbo A, Holm MS, Friis LS, Hokland M, et al. Hypomethylation and up-regulation of PD-1 in T cells by azacytidine in MDS/AML patients: A rationale for combined targeting of PD-1 and DNA methylation. *Oncotarget*. 20 avr 2015;6(11):9612- 26.
262. Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell*. 27 août 2015;162(5):974- 86.
263. An Open-Label Phase II Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With 5-Azacytidine (Vidaza) or Nivolumab With Ipilimumab in Combination With 5-Azacytidine for the Treatment of Patients With Refractory/ Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Newly Diagnosed Older AML (> 65 Years) Patients - AdisInsight [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://adisinsight.springer.com/trials/700255128>
264. Terao T, Minami Y. Targeting Hedgehog (Hh) Pathway for the Acute Myeloid Leukemia Treatment. *Cells*. 3 avr 2019;8(4).
265. Bixby D, Noppeney R, Lin TL, Cortes J, Krauter J, Yee K, et al. Safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myeloid leukaemia: results of a phase Ib trial. *Br J Haematol*. mai 2019;185(3):595- 8.
266. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. févr 2019;33(2):379- 89.
267. Cortes JE, Douglas Smith B, Wang ES, Merchant A, Oehler VG, Arellano M, et al. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. *Am J Hematol*. nov 2018;93(11):1301- 10.
268. Paper: Phase I/IB Study of Azacitidine and Hedgehog Pathway Inhibition in Myeloid Malignancies [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper86803.html>

269. Latuske E-M, Stamm H, Klokow M, Vohwinkel G, Muschhammer J, Bokemeyer C, et al. Combined inhibition of GLI and FLT3 signaling leads to effective anti-leukemic effects in human acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 25 avr 2017;8(17):29187- 201.
270. Kirschbaum MH, Synold T, Stein AS, Tuscano J, Zain JM, Popplewell L, et al. A phase 1 trial dose-escalation study of tipifarnib on a week-on, week-off schedule in relapsed, refractory or high-risk myeloid leukemia. *Leukemia*. oct 2011;25(10):1543- 7.
271. Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, Feldman EJ, Greer J, Liesveld JL, et al. A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. *Blood*. 15 févr 2007;109(4):1387- 94.
272. Harousseau J-L, Lancet JE, Reiffers J, Lowenberg B, Thomas X, Huguet F, et al. A phase 2 study of the oral farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 15 juin 2007;109(12):5151- 6.
273. Erba HP, Othus M, Walter RB, Kirschbaum MH, Tallman MS, Larson RA, et al. Four different regimens of farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in older, untreated acute myeloid leukemia patients: North American Intergroup Phase II study SWOG S0432. *Leuk Res*. mars 2014;38(3):329- 33.
274. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. janv 2003;3(1):11- 22.
275. Eskandarpour M, Kiaii S, Zhu C, Castro J, Sakko AJ, Hansson J. Suppression of oncogenic NRAS by RNA interference induces apoptosis of human melanoma cells. *Int J Cancer*. 20 mai 2005;115(1):65- 73.
276. Huang X, Schwind S, Santhanam R, Eisfeld A-K, Chiang C-L, Lankenau M, et al. Targeting the RAS/MAPK pathway with miR-181a in acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 13 sept 2016;7(37):59273- 86.
277. Lauchle JO, Kim D, Le DT, Akagi K, Crone M, Krisman K, et al. Response and resistance to MEK inhibition in leukaemias initiated by hyperactive Ras. *Nature*. 17 sept 2009;461(7262):411- 4.
278. Jain N, Curran E, Iyengar NM, Diaz-Flores E, Kunnavakkam R, Popplewell L, et al. Phase II study of the oral MEK inhibitor selumetinib in advanced acute myelogenous leukemia: a University of Chicago phase II consortium trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 janv 2014;20(2):490- 8.
279. Borthakur G, Popplewell L, Boyiadzis M, Foran J, Platzbecker U, Vey N, et al. Activity of the oral mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor trametinib in RAS-mutant relapsed or refractory myeloid malignancies. *Cancer*. 15 2016;122(12):1871- 9.
280. Maiti A, Naqvi K, Kadia TM, Borthakur G, Takahashi K, Bose P, et al. Phase II Trial of MEK Inhibitor Binimetinib (MEK162) in RAS-mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. mars 2019;19(3):142-148.e1.
281. Xu Q, Simpson S-E, Scialla TJ, Bagg A, Carroll M. Survival of acute myeloid leukemia cells requires PI3 kinase activation. *Blood*. 1 août 2003;102(3):972- 80.
282. Bertacchini J, Heidari N, Mediani L, Capitani S, Shahjahani M, Ahmadzadeh A, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR network for treatment of leukemia. *Cell Mol Life Sci CMLS*. juin 2015;72(12):2337- 47.

283. Ragon BK, Kantarjian H, Jabbour E, Ravandi F, Cortes J, Borthakur G, et al. Buparlisib, a PI3K inhibitor, demonstrates acceptable tolerability and preliminary activity in a phase I trial of patients with advanced leukemias. *Am J Hematol.* janv 2017;92(1):7- 11.
284. Perl AE, Kasner MT, Tsai DE, Vogl DT, Loren AW, Schuster SJ, et al. A phase I study of the mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus and MEC chemotherapy in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 nov 2009;15(21):6732- 9.
285. Amadori S, Stasi R, Martelli AM, Venditti A, Meloni G, Pane F, et al. Temsirolimus, an mTOR inhibitor, in combination with lower-dose clofarabine as salvage therapy for older patients with acute myeloid leukaemia: results of a phase II GIMEMA study (AML-1107). *Br J Haematol.* janv 2012;156(2):205- 12.
286. Rashidi A, DiPersio JF. Targeting the leukemia–stroma interaction in acute myeloid leukemia: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol.* févr 2016;7(1):40- 51.
287. Uy GL, Rettig MP, Motabi IH, McFarland K, Trinkaus KM, Hladnik LM, et al. A phase 1/2 study of chemosensitization with the CXCR4 antagonist plerixafor in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 26 avr 2012;119(17):3917- 24.
288. Roboz GJ, Ritchie EK, Dault Y, Lam L, Marshall DC, Cruz NM, et al. Phase I trial of plerixafor combined with decitabine in newly diagnosed older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018;103(8):1308- 16.
289. Gruszka AM, Valli D, Restelli C, Alcalay M. Adhesion Deregulation in Acute Myeloid Leukaemia. *Cells.* 17 janv 2019;8(1).
290. Cho B-S, Kim H-J, Konopleva M. Targeting the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Korean J Intern Med.* mars 2017;32(2):248- 57.
291. Tannock IF, Hickman JA. Limits to Personalized Cancer Medicine. *N Engl J Med.* 29 sept 2016;375(13):1289- 94.
292. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* : can we apply “precision medicine” to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother.* 12 avr 2016;17(6):761- 81.
293. Gustavsson A, Olofsson T. Prediction of response to chemotherapy in acute leukemia by in vitro drug sensitivity testing on leukemic stem cells. *Cancer Res.* oct 1984;44(10):4648- 52.
294. Sargent JM, Taylor CG. Appraisal of the MTT assay as a rapid test of chemosensitivity in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer.* août 1989;60(2):206- 10.
295. Klumper E, Ossenkoppele GJ, Pieters R, Huismans DR, Loonen AH, Rottier A, et al. In vitro resistance to cytosine arabinoside, not to daunorubicin, is associated with the risk of relapse in de novo acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* juin 1996;93(4):903- 10.
296. Snijder B, Vladimer GI, Krall N, Miura K, Schmolke A-S, Kornauth C, et al. Image-based ex-vivo drug screening for patients with aggressive haematological malignancies: interim results from a single-arm, open-label, pilot study. *Lancet Haematol.* déc 2017;4(12):e595- 606.

297. Swords RT, Azzam D, Al-Ali H, Lohse I, Volmar C-H, Watts JM, et al. Ex-vivo sensitivity profiling to guide clinical decision making in acute myeloid leukemia: A pilot study. *Leuk Res.* janv 2018;64:34- 41.
298. Lavallée V-P, Kros J, Lemieux S, Boucher G, Gendron P, Pabst C, et al. Chemo-genomic interrogation of CEBPA mutated AML reveals recurrent CSF3R mutations and subgroup sensitivity to JAK inhibitors. *Blood.* 16 2016;127(24):3054- 61.
299. Pemovska T, Kontro M, Yadav B, Edgren H, Eldfors S, Sz wajda A, et al. Individualized Systems Medicine Strategy to Tailor Treatments for Patients with Chemorefractory Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discov.* 1 déc 2013;3(12):1416- 29.
300. Tyner JW, Tognon CE, Bottomly D, Wilmot B, Kurtz SE, Savage SL, et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature.* oct 2018;562(7728):526- 31.
301. Collette Y, Prébet T, Goubard A, Adélaïde J, Castellano R, Carbuccia N, et al. Drug response profiling can predict response to ponatinib in a patient with t(1;9)(q24;q34)-associated B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 13 mars 2015;5(3):e292.
302. Cervera N, Carbuccia N, Garnier S, Guille A, Adélaïde J, Murati A, et al. Molecular characterization of acute erythroid leukemia (M6-AML) using targeted next-generation sequencing. *Leukemia.* avr 2016;30(4):966- 70.
303. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinforma Oxf Engl.* 1 mars 2010;26(5):589- 95.
304. DePristo MA, Banks E, Poplin R, Garimella KV, Maguire JR, Hartl C, et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet.* mai 2011;43(5):491- 8.
305. Koboldt DC, Zhang Q, Larson DE, Shen D, McLellan MD, Lin L, et al. VarScan 2: Somatic mutation and copy number alteration discovery in cancer by exome sequencing. *Genome Res.* 1 mars 2012;22(3):568- 76.
306. Fang LT, Afshar PT, Chhibber A, Mohiyuddin M, Fan Y, Mu JC, et al. An ensemble approach to accurately detect somatic mutations using SomaticSeq. *Genome Biol.* 17 sept 2015;16:197.
307. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* sept 2010;38(16):e164.
308. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* janv 2011;29(1):24- 6.
309. Thorvaldsdóttir H, Robinson JT, Mesirov JP. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief Bioinform.* mars 2013;14(2):178- 92.
310. Perera-Bel J, Hutter B, Heining C, Bleckmann A, Fröhlich M, Fröhling S, et al. From somatic variants towards precision oncology: Evidence-driven reporting of treatment options in molecular tumor boards. *Genome Med.* 15 2018;10(1):18.
311. Haarberg HE, Paraiso KHT, Wood E, Rebecca VW, Sondak VK, Koomen JM, et al. Inhibition of Wee1, AKT, and CDK4 underlies the efficacy of the HSP90 inhibitor XL888 in an in vivo model of NRAS-mutant melanoma. *Mol Cancer Ther.* juin 2013;12(6):901- 12.

312. Stein E, Chromik J, DeAngelo DJ, Chatterjee M, Noppeney R, Vos F de, et al. Abstract CT152: Phase I dose- and regimen-finding study of NVP-HDM201 in pts with advanced TP53 wt acute leukemias. *Cancer Res.* 1 juill 2017;77(13 Supplement):CT152- CT152.
313. Patel AJ, Liao C-P, Chen Z, Liu C, Wang Y, Le LQ. BET bromodomain inhibition triggers apoptosis of NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors through Bim induction. *Cell Rep.* 16 janv 2014;6(1):81- 92.
314. Rubio-Perez C, Tamborero D, Schroeder MP, Antolín AA, Deu-Pons J, Perez-Llamas C, et al. In Silico Prescription of Anticancer Drugs to Cohorts of 28 Tumor Types Reveals Targeting Opportunities. *Cancer Cell.* mars 2015;27(3):382- 96.
315. Dienstmann R, Jang IS, Bot B, Friend S, Guinney J. Database of genomic biomarkers for cancer drugs and clinical targetability in solid tumors. *Cancer Discov.* févr 2015;5(2):118- 23.
316. Eifert C, Powers RS. From cancer genomes to oncogenic drivers, tumour dependencies and therapeutic targets. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(8):572- 8.
317. Andre F, Mardis E, Salm M, Soria J-C, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol.* 1 déc 2014;25(12):2295- 303.
318. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 1 sept 2018;29(9):1895- 902.
319. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 23 oct 2014;124(17):2705- 12.
320. Kurtz SE, Eide CA, Kaempf A, Khanna V, Savage SL, Rofelty A, et al. Molecularly targeted drug combinations demonstrate selective effectiveness for myeloid- and lymphoid-derived hematologic malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 05 2017;114(36):E7554- 63.
321. Cruijisen M, Lübbert M, Wijermans P, Huls G. Clinical Results of Hypomethylating Agents in AML Treatment. *J Clin Med.* 25 déc 2014;4(1):1- 17.
322. Karantanou C, Godavarthy PS, Krause DS. Targeting the bone marrow microenvironment in acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 12 févr 2018;1- 11.
323. Yadav B, Pemovska T, Szwajda A, Kuleskiy E, Kontro M, Karjalainen R, et al. Quantitative scoring of differential drug sensitivity for individually optimized anticancer therapies. *Sci Rep* [Internet]. mai 2015 [cité 10 déc 2018];4(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep05193>
324. Brideau C, Gunter B, Pikounis B, Liaw A. Improved statistical methods for hit selection in high-throughput screening. *J Biomol Screen.* déc 2003;8(6):634- 47.
325. N. A, C. S, Che T. Data Analysis Approaches in High Throughput Screening. In: El-Shemy H, éditeur. *Drug Discovery* [Internet]. InTech; 2013 [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery/data-analysis-approaches-in-high-throughput-screening>
326. Malo N, Hanley JA, Cerquozzi S, Pelletier J, Nadon R. Statistical practice in high-throughput screening data analysis. *Nat Biotechnol.* févr 2006;24(2):167- 75.

327. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. juill 2011;25(7):1147- 52.
328. Metzeler KH, Walker A, Geyer S, Garzon R, Klisovic RB, Bloomfield CD, et al. DNMT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. mai 2012;26(5):1106- 7.
329. Nahi H, Selivanova G, Lehmann S, Möllgård L, Bengtzen S, Concha H, et al. Mutated and non-mutated TP53 as targets in the treatment of leukaemia. *Br J Haematol*. mai 2008;141(4):445- 53.
330. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O’Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 24 2016;375(21):2023- 36.
331. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 1 mai 2004;103(9):3278- 81.
332. Alexandrova EM, Yallowitz AR, Li D, Xu S, Schulz R, Proia DA, et al. Improving survival by exploiting tumour dependence on stabilized mutant p53 for treatment. *Nature*. 16 juill 2015;523(7560):352- 6.
333. Venkatanarayan A, Raulji P, Norton W, Chakravarti D, Coarfa C, Su X, et al. IAPP-driven metabolic reprogramming induces regression of p53-deficient tumours in vivo. *Nature*. 29 janv 2015;517(7536):626- 30.
334. Lee SC-W, Dvinge H, Kim E, Cho H, Micol J-B, Chung YR, et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins. *Nat Med*. 2016;22(6):672- 8.
335. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. mars 2013;14(3):249- 56.
336. Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, Morris C, Wilson D, Molina JR, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2008;26(13):2139- 46.
337. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2013;19(9):2584- 91.
338. Steinbrunn T, Stühmer T, Sayehli C, Chatterjee M, Einsele H, Bargou RC. Combined targeting of MEK/MAPK and PI3K/Akt signalling in multiple myeloma. *Br J Haematol*. nov 2012;159(4):430- 40.
339. Martinez-Garcia M, Banerji U, Albanell J, Bahleda R, Dolly S, Kraeber-Bodéré F, et al. First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO5126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2012;18(17):4806- 19.

340. Wu X, Xu G, Li X, Xu W, Li Q, Liu W, et al. Small Molecule Inhibitor that Stabilizes the Autoinhibited Conformation of the Oncogenic Tyrosine Phosphatase SHP2. *J Med Chem*. 14 févr 2019;62(3):1125- 37.
341. Chan RJ, Feng G-S. PTPN11 is the first identified proto-oncogene that encodes a tyrosine phosphatase. *Blood*. 1 févr 2007;109(3):862- 7.
342. Prahallad A, Heynen GJE, Germano G, Willems SM, Evers B, Vecchione L, et al. PTPN11 Is a Central Node in Intrinsic and Acquired Resistance to Targeted Cancer Drugs. *Cell Rep*. 29 sept 2015;12(12):1978- 85.
343. Robertson KA, Nalepa G, Yang F-C, Bowers DC, Ho CY, Hutchins GD, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. déc 2012;13(12):1218- 24.
344. Johansson G, Mahller YY, Collins MH, Kim M-O, Nobukuni T, Perentesis J, et al. Effective in vivo targeting of the mammalian target of rapamycin pathway in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Mol Cancer Ther*. mai 2008;7(5):1237- 45.
345. Iorio F, Knijnenburg TA, Vis DJ, Bignell GR, Menden MP, Schubert M, et al. A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in Cancer. *Cell*. 28 juill 2016;166(3):740- 54.
346. Tremblay-LeMay R, Rastgoo N, Pourabdollah M, Chang H. EZH2 as a therapeutic target for multiple myeloma and other haematological malignancies. *Biomark Res [Internet]*. 7 déc 2018 [cité 8 mai 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286605/>
347. Nguyen HD, Leong WY, Li W, Reddy PNG, Sullivan JD, Walter MJ, et al. Spliceosome Mutations Induce R Loop-Associated Sensitivity to ATR Inhibition in Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Res*. 15 sept 2018;78(18):5363- 74.
348. Maguire SL, Leonidou A, Wai P, Marchiò C, Ng CK, Sapino A, et al. SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer. *J Pathol*. mars 2015;235(4):571- 80.
349. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701- 7.
350. Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood*. 29 2017;129(26):3403- 6.
351. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2017;35(3):352- 60.
352. Ye Q, Jiang J, Zhan G, Yan W, Huang L, Hu Y, et al. Small molecule activation of NOTCH signaling inhibits acute myeloid leukemia. *Sci Rep*. 23 2016;6:26510.
353. Bailey ML, O'Neil NJ, van Pel DM, Solomon DA, Waldman T, Hieter P. Glioblastoma cells containing mutations in the cohesin component STAG2 are sensitive to PARP inhibition. *Mol Cancer Ther*. mars 2014;13(3):724- 32.
354. Waaler J, Machon O, Tumova L, Dinh H, Korinek V, Wilson SR, et al. A novel tankyrase inhibitor decreases canonical Wnt signaling in colon carcinoma cells and reduces tumor growth in conditional APC mutant mice. *Cancer Res*. 1 juin 2012;72(11):2822- 32.

355. Javadi M, Richmond TD, Huang K, Barber DL. CBL linker region and RING finger mutations lead to enhanced granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) signaling via elevated levels of JAK2 and LYN. *J Biol Chem*. 5 juill 2013;288(27):19459- 70.
356. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 11 mai 2015;27(5):658- 70.
357. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2011;17(8):2502- 11.
358. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 7 juin 2012;366(23):2171- 9.
359. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 29 oct 2015;373(18):1697- 708.
360. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, Andrade MD, Zhou Y, Serebriiskii IG, et al. Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. déc 2015;68(6):959- 67.
361. Eich M, Roos WP, Nikolova T, Kaina B. Contribution of ATM and ATR to the resistance of glioblastoma and malignant melanoma cells to the methylating anticancer drug temozolomide. *Mol Cancer Ther*. nov 2013;12(11):2529- 40.
362. JAK inhibitor in CALR-mutant myelofibrosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645956>
363. Wong CC, Martincorena I, Rust AG, Rashid M, Alifrangis C, Alexandrov LB, et al. Inactivating CUX1 mutations promote tumorigenesis. *Nat Genet*. janv 2014;46(1):33- 8.
364. Ramdzan ZM, Nepveu A. CUX1, a haploinsufficient tumour suppressor gene overexpressed in advanced cancers. *Nat Rev Cancer*. oct 2014;14(10):673- 82.
365. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 6 août 2015;373(6):584- 6.
366. Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, et al. Prospective phase II trial of everolimus in PIK3CA amplification/mutation and/or PTEN loss patients with advanced solid tumors refractory to standard therapy. *BMC Cancer*. 23 2017;17(1):211.
367. Yap TA, Yan L, Patnaik A, Fearon I, Olmos D, Papadopoulos K, et al. First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2011;29(35):4688- 95.
368. Templeton AJ, Dutoit V, Cathomas R, Rothermundt C, Bärtschi D, Dröge C, et al. Phase 2 trial of single-agent everolimus in chemotherapy-naïve patients with castration-resistant prostate cancer (SAKK 08/08). *Eur Urol*. juill 2013;64(1):150- 8.
369. PTEN activity could be a predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16404430>

370. Peysner ND, Freilino M, Wang L, Zeng Y, Li H, Johnson DE, et al. Frequent promoter hypermethylation of PTPRT increases STAT3 activation and sensitivity to STAT3 inhibition in head and neck cancer. *Oncogene*. 3 mars 2016;35(9):1163- 9.

371. Berger AH, Imielinski M, Duke F, Wala J, Kaplan N, Shi G-X, et al. Oncogenic RIT1 mutations in lung adenocarcinoma. *Oncogene*. 28 août 2014;33(35):4418- 23.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



RESUME

Introduction Les leucémies aiguës myéloïdes sont des hémopathies hétérogènes au pronostic sombre malgré un traitement standardisé par chimiothérapie intensive. Les progrès récents en termes de génomique ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le leucémogénèse et l'identification d'altérations actionnables pouvant être ciblées par des thérapies personnalisées. Malgré ces avancées, il existe encore peu de paires cible mutationnelle/traitement. Les tests de drogues ex vivo (DRSP) semblent une bonne option pour définir des profils de sensibilité aux drogues pour un patients donné, afin d'établir une liste de thérapies potentiellement actives. L'approche chimiogénomique permet une analyse intégrée des anomalies moléculaires clonales chez un patient leucémique en les mettant en regard d'un DRSP afin d'identifier des corrélations entre profil mutationnel et réponses aux drogues. Le protocole CEGAL est une étude monocentrique et prospective qui a pour but d'évaluer la faisabilité d'une approche de médecine personnalisée chez des patients présentant une LAM réfractaire ou en rechute, en déterminant la proportion de patients pour lesquels les résultats de l'analyse chimiogénomiques sont disponibles en moins de 21 jours.

Matériel et méthodes: Les DRSP étaient effectués sur des blastes frais médullaires ou périphériques avec un panel de 78 drogues. Après une incubation de 48H, la viabilité cellulaire était mesurée avec le kit CellTiter-Glo® Luminescent cell viability assay (Promega) permettant l'obtention des EC50. Le Next generation sequencing (NGS) était réalisé à l'aide d'un panel de 225 gènes avec Mi-Seq (Illumina) et les profils génomiques par cGH-array (Agilent4x180K). A la fin, une liste de drogues potentiellement actives sur la base du NGS et des DRSP était proposée en RCP.

Résultats: 55 patients atteints de LAM en rechute (n=15) ou réfractaires (n=40) ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 65 ans. Il y avait une majorité de LAM MRC (60%) et d'ELN défavorable (65%). Les anomalies génomiques les plus fréquemment retrouvées concernaient TET2 chez 29% des patients, DNMT3A et TP53 (23%), SRSF2 et RUNX1 (19%). Trente-neuf patients présentaient une cible « actionnable » en NGS (83%). Les résultats des analyses chimiogénomiques étaient disponibles dans les 21 jours pour 77% des patients, avec un temps médian pour rendre les analyses de 18.5 jours. Dix-sept patients ont bénéficié d'un traitement personnalisé sur la base du NGS (3 patients), des DRSP (9 patients) ou des 2 (5 patients) et parmi eux 4 ont obtenu une rémission complète prolongée.

Conclusion : l'approche chimiogénomique est une approche innovante et prometteuse, réalisable dans un délai de 21 jours, et qui permet de proposer à des patients atteints de LAM des thérapeutiques ciblées en fonction de leur profil mutationnel et de la réponse aux drogues ex vivo.

Mots clefs : Leucémie aiguë myéloïde, Séquençage haut débit, test de drogues ex vivo, chimiogénomique, médecine personnalisée.