



HAL
open science

Association du gemtuzumab ozogamycine et de la cytarabine dans le traitement des premières rechutes de leucémies aiguës myéloïdes

Aude-Marie Fourmont

► **To cite this version:**

Aude-Marie Fourmont. Association du gemtuzumab ozogamycine et de la cytarabine dans le traitement des premières rechutes de leucémies aiguës myéloïdes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03142470

HAL Id: dumas-03142470

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03142470v1>

Submitted on 16 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 92

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Association du gemtuzumab ozogamycine et de la cytarabine dans
le traitement des premières rechutes de leucémies aiguës myéloïdes

Présentée et soutenue publiquement
le 21 juin 2019

Par

Aude-Marie FOURMONT

Née le 25 août 1990 à Versailles (78)

Dirigée par Mme Le Docteur Florence Rabian, PH

Jury :

M. Le Professeur Nicolas Boissel, PU-PH Président

M. Le Professeur Claude Gardin, PU-PH

M. Le Professeur Didier Bouscary, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Rousselot, PU-PH

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION	7
1. LAM : présentation et prise en charge initiale	7
1.1. Généralités et définitions	
1.1.1. Définitions	
1.1.2. Incidence	
1.1.3. Caractérisation	
1.1.3.1. Cytologie	
1.1.3.2. Phénotype	
1.1.3.3. Cytogénétique	
1.1.3.4. Biologie moléculaire	
1.1.4. Classification et groupes pronostiques	
1.1.5. Facteurs pronostiques post thérapeutique : maladie résiduelle	
1.2. Traitements de première ligne	
1.2.1. Traitement d'induction chez les patients « fit »	
1.2.2. Traitement post rémission	
1.2.2.1. Consolidation	
1.2.2.2. Allogreffe et autogreffe de CSH	
1.2.3. Patients « unfit »	
2. Rechute de LAM	17
2.1. Mécanisme et définitions	
2.2. Traitement en rechute : une absence de consensus	
2.2.1. Schémas intensifs	
2.2.1.1. Cytarabine	
2.2.1.2. Clofarabine cytarabine	
2.2.1.3. Vosaroxin cytarabine	
2.2.1.4. Laromustine cytarabine	
2.2.1.5. Elacytarabine	
2.2.1.6. FLAG IDA	
2.2.2. Place de l'allogreffe	
2.2.3. Traitements non intensifs	
2.2.3.1. Agents hypométhylants	
2.2.3.2. Autres	
2.3. Pronostic en rechute	
2.3.1. Réponse	
2.3.2. Survie globale	
2.3.3. Au-delà de la première rechute	
3. Gemtuzumab Ozogamycin (GO).....	24
3.1. Définition et rationnel	
3.1.1. Intérêt du CD33 en thérapie ciblée des LAM	
3.1.2. Présentation	
3.2. Historique	

3.2.1.	Premières utilisations	
3.2.2.	Utilisations en association à la chimiothérapie	
3.2.3.	Problème de toxicité et retrait du marché	
3.2.3.1.	Toxicité extra-hématologique	
3.2.3.1.1.	Maladie veno-occlusive	
3.2.3.1.1.1.	Définitions	
3.2.3.1.1.2.	MVO et GO	
3.2.3.1.1.3.	Dans le contexte de l'allogreffe	
3.2.3.1.2.	Autres	
3.2.3.2.	Toxicité hématologique	
3.2.4.	Réhabilitation	
3.2.4.1.	Diminution des doses	
3.2.4.2.	Fractionnement	
3.2.4.3.	Reprise de l'utilisation	
3.2.5.	Intérêt du taux de CD33	
3.2.6.	Indications actuelles	

OBJECTIFS DE L'ETUDE 38

MATERIELS ET METHODES 39

1. Patients 39

2. Données recueillies 40

- 2.1. Méthode de recueil
- 2.2. Données démographiques
- 2.3. Caractéristiques des LAM
- 2.4. Données thérapeutiques
- 2.5. Données de réponses et de suivie
- 2.6. Effets indésirables

3. Critères d'évaluation..... 43

- 3.1. Efficacité
 - 3.1.1. Critère de jugement principale : survie globale
 - 3.1.2. Critères de jugements secondaires : réponse et incidence cumulée de rechute
- 3.2. Toxicité

4. Analyse statistique 45

RESULTATS 46

1. Données descriptives 46

- 1.1. Population
 - 1.1.1. Au diagnostic
 - 1.1.2. Traitements reçus en première ligne
 - 1.1.3. A la rechute
- 1.2. Traitement de rattrapage

2. Efficacité 50

- 2.1. Réponse
- 2.2. Traitement de consolidation
 - 2.2.1. Chimiothérapie

2.2.2.	Allogreffe	
2.2.3.	Autogreffe	
2.3.	Survie globale	
2.4.	Incidence cumulée de rechute	
3.	Toxicités	57
3.1.	Hématologique	
3.2.	Extra-hématologiques	
3.2.1.	Allergiques	
3.2.2.	Infectieuses	
3.2.3.	Hépatobiliaire	
3.2.3.1.	Biologique	
3.2.3.2.	MVO	
3.2.4.	Toxicité post greffe	
3.3.	Décès précoce et mortalité non liée à la leucémie	
4.	Rechute moléculaire	61
 <u>DISCUSSION</u>		<u>63</u>
1.	Résultats de notre étude et validité externe	63
1.1.	Efficacité	
1.1.1.	Efficacité globale	
1.1.2.	Efficacité dans les sous-groupes de LAM CBF et NPM1 muté	
1.1.3.	Facteurs pronostics	
1.1.4.	Dose de cytarabine	
1.1.5.	Impact de l'allogreffe	
1.2.	Tolérance	
1.2.1.	Hématologique	
1.2.2.	Extra-hématologique	
1.3.	Rechute moléculaire	
2.	Amélioration de la stratégie ciblant le CD33	17
2.1.	Amélioration du GO et mécanismes d'efficacité	
2.2.	Autres anti CD33	
2.3.	Bispécifiques	
2.4.	CAR T Cell	
3.	Place du GO dans l'arsenal thérapeutique actuel	73
3.1.	Inhibiteurs de FLT3	
3.2.	Inhibiteurs d'IDH2	
3.3.	Venetoclax	
3.4.	CPX 351	
 <u>CONCLUSION</u>		<u>77</u>
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>		<u>78</u>

Remerciements

Je tiens à remercier Nicolas Boissel de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi que de toute l'aide qu'il a pu m'apporter malgré son emploi du temps bien chargé. Votre participation dans l'analyse de mes données et la statistique m'ont été d'un grand secours. Un grand merci également pour votre encadrement lors de mon passage à l'AJA, j'ai particulièrement aimé ce semestre et j'aurai beaucoup de plaisir à continuer à travailler avec vous.

Un grand merci à Florence Rabian d'avoir acceptée de m'encadrer pour ce travail ; merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, et surtout merci pour tes conseils et ta relecture attentive.

Merci aux Pr Rousselot, Gardin et Bouscary d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci au Pr Gardin d'avoir accompagné mes premiers pas d'interne en hématologie à Avicenne ; merci au Pr Didier Bouscary qui m'a fait découvrir notre spécialité ; mon passage dans votre service est pour beaucoup dans mon orientation.

Merci à Alice, Juliette, Fabien, Alexandre, Benoit, Aurélie, Nathalie, Etienne, Lionel, Fanny et tous les seniors qui m'ont encadrée, guidée et accompagnée dans la bonne humeur tout au cours de mon internat ; vous avez grandement contribué à ma construction de médecin et à mes progrès.

Merci à la team M2 de choc, à Milenou pour notre semestre réunion Tupperware inoubliable, à Louise, Solé, Marie, Lulu et Adrien pour ces longues heures passées tous ensemble le jeudi après-midi, pour nos fous rires nerveux et nos ventres mous improductifs, aux Juliens, à Igor et à Imène pour leur humour décapant et leur capacité d'entraide, et à tous mes co-internes adorés qui ont rendu cet internat génial et qui ont survécu à mes bavardages incessants.

Merci aux aventuriers du rail de l'Ile de Ré (Camille, Daud, JoJo, Vincent, Anaïs, Jacques, Elise, Gabriel et ceux qui n'ont pas pu venir) qui ont rendu l'écriture bien plus douce et qui sont toujours là pour moi depuis bien longtemps.

Merci à Cam, Math, Servane et Chloé, les indispensables. Merci pour votre soutien indéfectible et merci de croire en votre poulain depuis toutes ces années. Merci à Marine Léa, Anaïs et Diane pour leur amitié contre vents et marées et ce malgré la distance.

Merci à Agathe, Diane, Aullène, Charlotte, les survivantes de la P1.

Un grand merci à ma famille et surtout mes parents qui sont derrière moi depuis le tout début de cette aventure et qui ont toujours su m'encourager et croire en moi. Merci de m'avoir appris que les efforts paient et qu'il suffit de « faire ce que l'on sait faire ». Un merci tout particulier à mon papa pour les discussions très riches que nous avons sur nos deux métiers pas si différents, et dont je garde précieusement les conseils avisés. Merci à Antoine qui arrive toujours à me suivre et à comprendre de quoi il retourne malgré la distance, et merci à Quentin d'être un des meilleurs remèdes de lendemain de garde avec sa bougeotte.

Enfin merci à Théo pour sa présence, sa douceur et sa patience depuis presque dix ans. Merci de m'écouter râler, douter, tempêter, m'enflammer et de rester serein, optimiste et de ne jamais douter de moi. Merci pour ses longues heures passées à m'épauler et notamment dans la dernière ligne droite de cette thèse ; merci surtout pour le fou rire que tu m'as donné en transformant la TBI en une « très bonne idée » dans ta correction, ce fut mon petit rayon de soleil.

Introduction

1. LEUCEMIE AIGUË MYELOÏDE : PRESENTATION ET PRISE EN CHARGE INITIALE

1.1. GENERALITES ET DEFINITIONS

1.1.1. Définitions

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) se définit comme une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques médullaires d'origine myéloïde. La survenue de mutations conférant un avantage de survie, des propriétés d'auto-renouvellement, ainsi qu'un blocage de différenciation sont à l'origine de l'émergence de cette expansion clonale de cellules immatures appelées blastes.

La prolifération de ces blastes provoque leur accumulation dans la moelle ainsi que des anomalies de l'hématopoïèse normale. Il en résulte des cytopénies (neutropénie, anémie, thrombopénie) ainsi que les complications de celles-ci (infections, anémie, etc.), amenant bien souvent à établir le diagnostic. La prolifération de blastes au niveau médullaire peut donner lieu à une phase circulante sanguine et peut être à l'origine d'un envahissement extra-médullaire, notamment neuro-méningée.

Le diagnostic est posé devant la présence de plus de 20% de blastes (myéloblastes, monoblastes, mégacaryoblastes) à l'examen du frottis d'un prélèvement médullaire ou sanguin. La mise en évidence d'anomalies cytogénétiques pathognomoniques des LAM, comme des anomalies du chromosome 16 (inversion du 16(inv16) ou translocation 16;16, t(16;16), une translocation 8;21 t(8;21) ou encore une translocation 15;17t(15;17) permet à elle seule le diagnostic de LAM. En cas de localisation extra-médullaire isolée, comme dans le cas d'un sarcome myéloïde, le diagnostic est posé sur l'histologie, indépendamment du taux de blastes médullaires ou circulants^{1,2,3}.

1.1.2. Incidence

La LAM est une pathologie rare, au pronostic globalement sombre, touchant préférentiellement le sujet âgé.

Selon les registres de l'INCA⁴, le nombre de nouveaux cas en France en 2012 était de 2791, sans différence homme/femme. Le taux d'incidence mondiale standardisée en 2012 était de 2,6/100000 par habitants pour les hommes et de 2,3/100000 par habitants pour les femmes. L'âge médian de survenue est de 71 ans.

Il n'existe dans la plupart des cas pas de facteur favorisant retrouvé. Quelques prédispositions génétiques sont retrouvées comme la trisomie 21, favorisant l'émergence de leucémie avec myélofibrose bien particulière, la maladie de Fanconi, les téloméropathies ou encore des mutations germinales de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde comme GATA2 ou RUNX1. Sont également décrits quelques facteurs environnementaux, comme le benzène ou les radiations ionisantes. Certaines leucémies aiguës myéloïdes dites "secondaires" émergent à la faveur de traitements cytotoxiques (LAM therapy related) ; elles peuvent également être l'évolution de syndromes myélodysplasiques ou de syndromes myéloprolifératifs (LAM associated with myelodysplastic changes)^{5,1}.

1.1.3. Caractérisation

Hormis l'hémogramme avec frottis sanguin et la ponction médullaire pour myélogramme, nécessaire au diagnostic, il convient de caractériser de façon plus approfondie la maladie au diagnostic, les LAM étant un groupe très hétérogène. En effet, de grandes différences existent tant concernant leur présentation que leur pronostic. Le phénotypage des cellules tumorales, l'analyse cytogénétique ainsi que moléculaire permettent de classer les LAM afin d'orienter au mieux leur prise en charge, notamment les éventuelles décisions de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

1.1.3.1. Cytologie

Anciennement les LAM étaient classées selon leur aspect morphologique, via la classification FAB (French American British)⁶Celle-ci n'a que peu d'utilité aujourd'hui, son

intérêt pronostique ayant été grandement dépassé par la cytogénétique et la biologie moléculaire.

Citons simplement la LAM 3 ou leucémie aiguë promyélocytaire, dont la présentation se caractérise sur le plan cytologique par la présence de très nombreux corps de Auer en fagot au sein des blastes, associée à la translocation 15;17 responsable du transcrite de fusion PML/RAR α . Cette forme de LAM est nécessairement classée à part du fait de sa présentation particulière, de prise en charge, et de son très bon pronostic.

1.1.3.2. Phénotype

Dans le cadre du bilan initiale, le phénotypage des cellules blastiques permet de confirmer le diagnostic de LAM, devant la présence de marqueurs d'immatunité (CD34) et de marqueurs myéloïdes (CD34, CD117, CD13, MPO, etc..) ; Il permet également d'affiner le diagnostic, de mettre en évidence certains marqueurs pouvant favoriser l'utilisation de thérapies ciblées (CD33), ainsi que d'autres marqueurs "aberrants", comme des marqueurs surexprimés, asynchrones, ou ne correspondant pas au lignage (marqueur T CD7 par exemple). Ces marqueurs peuvent permettre le suivi de la maladie résiduelle après le traitement, par cytométrie en flux ⁷.

1.1.3.3. Cytogénétique

Le caryotype est un examen majeur, permettant en évidence des anomalies récurrentes dont l'impact pronostique est connu. Les t(8 ;21) ou encore les inv16 et t(16;16), responsables de transcrite de fusion au sein du core binding factor, CBF (respectivement CBF α , AML/ETO ou RUNX1/RUNX1T1 et CBFb-MYH11) sont de bon pronostic.

D'autres anomalies sont décrites, comme les monosomies du 7, les monosomies du 5, les inversions du 3 ou encore la t(3 ;3). Les caryotypes décrits comme monosomaux, c'est à dire avec perte d'un autosome associée à la perte d'un deuxième autosome ou à la présence d'une anomalie de structure, à l'exception des anomalies de bon pronostic (t(8 ;21), inv16, t(16 ;16) t(15 ;17)), sont de mauvais pronostic⁸. On définit comme complexe un caryotype avec au moins trois anomalies, dont une structurale, en l'absence d'anomalie cytogénétique favorable ou de réarrangement de MLL. Il s'agit, encore une fois, d'anomalies de sombre pronostic,

conférant d'importantes résistance à la chimiothérapie. Elles se rencontrent plus fréquemment au sein des LAM du sujet âgé ou des LAM secondaires⁹.

Certains cas nécessitent une analyse par FISH, notamment les anomalies du chromosome 11 pouvant impliquer le gène MLL(KMT2A). Ces réarrangements sont eux aussi de relativement mauvais pronostic, à l'exception de la t(9 ;11).

60% des LAM ont en revanche un caryotype normal, ayant fait naître l'intérêt de la biologie moléculaire à la recherche de mutations ou de transcrits de fusion non détectables en cytogénétique.

1.1.3.4. Biologie moléculaire

De plus en plus systématique de nos jours de par la possibilité de réalisation en routine de PCR et surtout de NGS (Next Generation Sequencing), l'analyse des mutations somatiques récurrentes rencontrées dans les LAM fait aujourd'hui pleinement partie du bilan initiale des LAM et a été intégrée à la classification pronostique ELN 2016, même si l'impact pronostique de toutes les mutations n'est pas élucidé.

Les LAM sont, contrairement à beaucoup de cancer comme les mélanomes, des tumeurs avec un faible taux de mutations par individu¹⁰. Il existe le plus souvent un clone initial porteur de mutation driver précoce, duquel découlent plusieurs clones suivant l'acquisition d'événements secondaires plus tardifs, avec le plus fréquemment, un clone majoritaire. Les mutations drivers sont des mutations donnant un avantage sélectif à la cellule muté, et favorisant une sélection clonale. Ce sont ces mutations qui conduisent au phénotype tumoral des cellules leucémiques, et qui sont également de potentielles cibles thérapeutiques. Les mutations passager sont présentes dans les cellules sans impacter la sélection clonale, et sont notamment présentes dans les cellules leucémiques avant l'expansion clonale (exemple des mutations DNMT3A ASXL1 TET2).

Citons comme particulièrement importante les mutations de l'exon 12 de NPM1, associées à un bon pronostic, qui permettent un suivi de la maladie résiduelle en routine ; de même les mutations au niveau des deux allèles du gènes CEBP α confèrent un bon pronostic.

Au contraire, les duplications en tandem du gène FLT3(FLT3 ITD) se révèlent être de mauvais pronostic lorsqu'elles sont détectées en absence de mutation de NPM1, ou à un ratio important si associé à la mutation de NPM1.

D'autres mutations dont l'impact pronostique n'est pas élucidé sont cependant intéressantes, comme les mutations d'IDH, puisqu'elles peuvent permettre l'administration de thérapies ciblées.

La détection des mutations peut permettre aussi le suivi de la maladie résiduelle (notamment chez les patients mutés pour NPM1)¹.

1.1.4. Classification et groupes pronostiques

Table 1. Myeloid neoplasms with germ line predisposition, AML and related precursor neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage (WHO 2016)

Myeloid neoplasms with germ line predisposition (see Table 2)	
AML and related neoplasms	AML and related neoplasms (cont'd)
AML with recurrent genetic abnormalities	Acute myelomonocytic leukemia
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Acute monoblastic/monocytic leukemia
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	Pure erythroid leukemia#
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i>	Acute megakaryoblastic leukemia
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A†</i>	Acute basophilic leukemia
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	Acute panmyelosis with myelofibrosis
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i>	Myeloid sarcoma
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1‡</i>	Myeloid proliferations related to Down syndrome
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>	Transient abnormal myelopoiesis
AML with mutated <i>NPM1§</i>	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i>	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	Acute leukemias of ambiguous lineage
AML with myelodysplasia-related changes	Acute undifferentiated leukemia
Therapy-related myeloid neoplasms¶	MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i>
AML, NOS	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
AML with minimal differentiation	MPAL, B/myeloid, NOS
AML without maturation	MPAL, T/myeloid, NOS
AML with maturation	

Tableau 1 : Classification OMS 2016 des LAM (tableau issu de « *diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel* », Dönher et al Blood 2017¹)

La révision de la classification OMS 2016⁵(voir tableau 1) permet de classer les LAM selon différents grands groupes.

Parmi les LAM secondaires, associées à un pronostic défavorable, sont classées comme LAM associés à des signes de myélodysplasie les LAM présentant des anomalies morphologiques évocatrices de dysplasie dans plus de 50% des cellules, sur au moins 2 lignées, sauf quand sont détectées des anomalies génétiques récurrentes permettant de les classer dans le premier groupe.

Ce groupe comprend également les LAM diagnostiquées chez un patient présentant un antécédent de syndrome myélodysplasique ou lorsque des anomalies cytogénétiques caractéristiques de syndrome myélodysplasique sont retrouvées chez ce patient. Les LAM induites par les traitements (« therapy-related ») sont celles émergeant chez les patients ayant reçu des traitements cytotoxiques comme la radiothérapie ou la chimiothérapie. Ces LAM secondaires sont également de mauvais pronostic et souvent associées à des mutations ou des délétions de TP53.

La principale classification pronostique reprenant les anomalies cytogénétiques et maintenant moléculaires est la classification ELN. Sa dernière version révisée en 2016(voir tableau 2) permet de séparer les LAM en trois groupes pronostiques : favorable, intermédiaire et défavorable en fonction de leur risque de rechute et de leurs différentes probabilités de survie globale. Cette classification permet de guider les indications d'allogreffe de moelle en première rémission complète, en prenant en compte l'existence et le type de donneur disponible (apparenté ou non, parfaitement compatible ou non).

Il existait dans la version 2010(voir tableau 2) deux sous-classes intermédiaires 1 et 2, avec une indication formelle d'allogreffe en première rémission complète (RC) pour les intermédiaires 2. Celle-ci était également discutée chez les intermédiaires 1 en fonction des risques associés à la greffe, le risque de rechute sans allogreffe étant moins élevé chez ces derniers. Le groupe intermédiaire 1 comprenait les caryotypes normaux associés à NPM1-/FLT3 ITD- ou NPM1+/FLT3ITD- ou NPM1+ /FLT3ITD+ ; le groupe intermédiaire 2 comprenait les anomalies cytogénétiques non classées comme de bon pronostic ou de mauvais pronostic, ainsi que les t (9 ;11). Ces deux classes ont été fusionnées dans la classification de 2016 et les patients NPM1 non mutés FLT3 ITD avec un haut ratio ont été définis comme de groupe défavorable, compte tenu de leur haut risque de rechute.

Table 4. Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular genetic data in AML with clinical data

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <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> (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abn(17p); complex karyotype‡

Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	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} † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable 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,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> #

Tableau 2 : Classifications ELN 2010 et 2016(tableaux issus de “*diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*”, Döhner et Al, New England Journal Of medicine, 2010¹¹ et de « *diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel* », Dönher et al Blood 2017¹)

Le risque de rechute à 2 ans après la première rémission complète se situe entre 35 et 80% avant 60 ans, avec moins de 30% de risque de rechute à 2 ans pour le groupe favorable, entre 40 et 60% de risque pour les groupes intermédiaires et plus de 80% de risque de rechute à 2 an pour le groupe défavorable. Après allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH), le risque de rechute passe à 20-40% dans les groupes intermédiaires (20-30% pour intermédiaire 1 et 30-40% pour intermédiaire 2), et à 40-60% pour les groupes défavorables¹².

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans le risque de rechute est bien plus élevé, entre 60 et 85%.

Le pronostic est globalement sombre avec une survie globale à 5 ans de moins de 20% ; avant 40 ans elle se situe plutôt autour de 50% à 5 ans, et diminue drastiquement avec l'âge. Après 60 ans, la survie à 3 ans n'excède pas les 15% et la survie médiane est de 1 an chez les patients traités¹³.

La survie globale médiane pour les patients appartenant au groupe ELN favorable est de 5,3 ans, de 1,1 ans pour les intermédiaires 1, de 1,6 ans pour les intermédiaires 2, et de 0,5 ans pour les défavorables¹⁴.

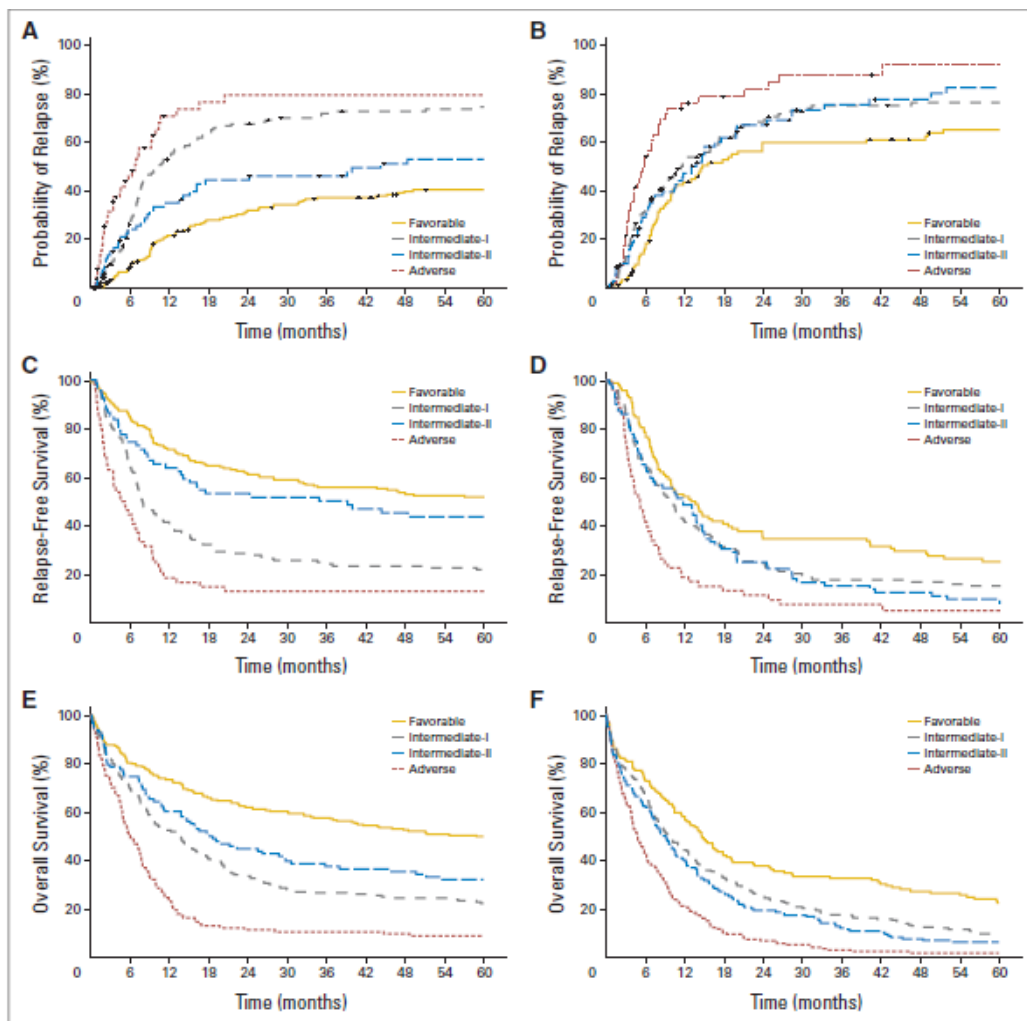


Fig 4. Probability of relapse, relapse-free survival, and overall survival in younger (A,C,E; age 18 to 60 years) and elderly (B,D,F; age > 60 years) patients with acute myeloid leukemia predicted by European LeukemiaNet risk categories.

Figure 1 :Probabilité de rechute, survie sans rechute et survie globale en fonction des groupes pronostiques ELN et de l'âge(figure issu de « *Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System* », Rollig et Al, journal of clinical oncology 2011¹⁴)

1.1.5. Facteurs pronostiques post thérapeutiques : maladie résiduelle

La MRD (minimal residual disease) ou maladie résiduelle, permet de détecter des cellules leucémiques résiduelles après obtention de la rémission complète, la définition de la rémission complète cytologique étant peu sensible (taux de blastes < 5%).

Il existe plusieurs techniques permettant d'évaluer la maladie résiduelle.

La première repose sur la détection d'anomalies phénotypiques propres aux cellules leucémiques, comme des hyper-expressions ou l'expression de marqueurs aberrants par cytométrie en flux. Elle permet de suivre la maladie résiduelle chez plus de 90% des patients mais demande un panel d'anticorps adapté ainsi qu'une équipe possédant une bonne expertise. Elle est par ailleurs moins sensible que la deuxième approche reposant sur les techniques de séquençage. Celles-ci permettent la détection d'anomalies moléculaires (mutation ou transcrite de fusion) propres à la cellule leucémique ou du moins au clone majoritaire, détectables par biologie moléculaire (q PCR ou NGS). Les marqueurs moléculaires pouvant être facilement suivis en routine sont les transcrits de fusion RUNX1-RUNX1T1, CBFb-MYH11 et la mutation NPM1 (mutation de l'exon 12). Cela permet le suivi d'environ 60% des patients de moins de 60 ans⁷. En utilisant le NGS des mutations sont détectables et peuvent être suivies chez quasiment tous les patients, même si toutes les mutations ne permettent pas de suivi quantitatif de la maladie résiduelle. Il apparaît que la positivité de la MRD en rémission complète cytologique est un facteur pronostique associé au risque de rechute et à la survie¹⁵. Les mutations de DNMT3A TET2 ASXL font exceptions, étant fréquemment présentes au sein de cellules hématopoïétiques non leucémique et rentrant dans le cadre de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge¹⁶. Leur persistance en rémission complète n'est pas associée au risque de rechute ni à la survie.

Dans le cas des LAM CBF, la décroissance rapide et profonde de la MRD, en particulier après le premier traitement post rémission (>3 log réduction)^{17,18} diminue fortement le risque de rechute. Le risque de rechute et la survie des patients n'ayant pas obtenu cette décroissance satisfaisante de la MRD ou ayant perdu cette réponse dans les 6 mois seraient améliorés par l'allogreffe¹⁸.

1.2. TRAITEMENTS DE PREMIERES LIGNES

Chez les patients « fit » c'est à dire capables de recevoir de la chimiothérapie intensive, les LAM sont traitées par une phase d'induction ayant pour objectif la mise en rémission complète, puis par des traitements "post rémission", ou consolidation, ayant pour objectif de diminuer le risque de rechute et d'obtenir peut-être la guérison. Ceux-ci sont choisis en fonction des caractéristiques initiales de la maladie, notamment le risque oncogénétique, ainsi que de la réponse au traitement, de l'état général du patient et de l'existence d'un éventuel donneur de cellules souches hématopoïétiques. Il n'existe pas de différence majeure entre les différents

schémas d'induction et de consolidation à base de chimiothérapie conventionnelle, sur la survie globale¹⁹.

1.2.1. Traitement d'induction du sujet « fit »

Le plus fréquemment ce traitement comprend l'association de cytarabine et d'une anthracycline. Le format le plus utilisé en dehors des essais cliniques est celui du « 3+7 »²⁰ comprenant 3 jours d'anthracycline (daunorubine 60 à 90 mg/m²/jour, la dose de 45 mg/m²/jour ayant montré son infériorité²¹, ou idarubicine 9 à 12 mg/m²/jour) et 7 jours de cytarabine sous forme de perfusion continue (100 à 200 mg/m²/jour). Il existe d'autres schémas d'induction, notamment séquentiel (daunorubine 60 à 80 mg/m² J1 à J3 cytarabine continue J1-J3, danorubicine 35 mg/m² J8 J9 cytarabine J8-J10), n'ayant pas montré leur supériorité par rapport au 3+7 classique^{22,23,24}, donnant des taux de RC comparables autour de 75%, de même que des taux de rechute comparables et l'absence de différence sur la survie globale mais avec cependant une toxicité plus élevée. L'induction type FLAG IDA, plus intensive que le 3+7 (fludarabine, cytarabine à dose intermédiaire, idarubicine, priming par GCSF²⁵) permet une diminution du risque de rechute, sans augmentation de la survie globale, au prix d'une toxicité franchement majorée, avec une importante mortalité précoce liée à la toxicité.

Le taux de première RC à l'issue de cette induction est de 60 à 80% chez l'adulte, un peu moins élevé chez le sujet de plus de 60 ans chez qui il est de 40 à 60%¹.

1.2.2. Traitement post rémission

1.2.2.1. Chimiothérapie de consolidation

Afin de consolider la rémission complète et de prévenir le risque de rechute, des traitements de consolidations sont effectués.

Le plus fréquemment il s'agit d'une chimiothérapie à base de cytarabine forte dose (3 g/m² toutes les 12H sur 3 jours) ou dose intermédiaire (1,5 g/m² toutes les 12H sur 3 jours). Aucun essai n'a montré à ce jour de supériorité de la forte dose sur la dose intermédiaire^{25,1}. Il existe d'autres régimes de consolidation, notamment le schéma CLARA associant la cytarabine et la clofarabine²⁴. Il est d'usage de délivrer 2 à 4 cures de consolidation.

1.2.2.2. Allogreffe et autogreffe de CSH

Suivant les caractéristiques initiales de la maladie, notamment de la classification ELN, et l'existence d'un donneur compatible apparenté ou non, il peut être décidé de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Elle est formellement recommandée dans le cas d'une LAM de mauvais pronostic (cytogénétique défavorable, LAM réfractaire à une première induction ayant nécessité plus d'une cure de chimiothérapie pour être mise en rémission complète) mais non recommandée en cas de LAM de bon pronostic (CBF, NPM1 muté sans FLT3 ITD). L'indication reste discutée chez les patients de risque intermédiaire, selon l'état général, les toxicités, la réponse moléculaire, le donneur disponible, etc... Des essais sont en cours afin d'évaluer la possibilité d'une stratégie de greffe fondée sur la cinétique de décroissance de la MRD.

L'allogreffe de CSH permet une intensification thérapeutique au moyen du conditionnement par chimiothérapie qui peut être myélo-ablatif ou d'intensité réduite, mais également au moyen de l'effet "graft versus leukemia" (GVL), c'est-à-dire grâce au lymphocytes T du donneur, détruisant les cellules leucémiques résiduelles, notamment les cellules souches leucémiques.

1.2.3. Traitement du sujet « unfit »

Chez les sujets âgés ou fragiles ne pouvant recevoir de chimiothérapie intensive du fait du trop grand risque de toxicité et/ou devant le caractère potentiellement chimio-résistant de la LAM d'un patients âgés (plus de LAM secondaire, plus de cytogénétique défavorable chez le sujet âgé), les agents hypométhylants (5-azacytidine, decitabine)²⁶ sont une option. Il est également possible d'administrer de la cytarabine par voie sous cutanée à faible dose²⁷, ou encore de proposer uniquement des traitements de support, avec alors une très faible survie médiane (< 6 mois).

2. RECHUTE DE LAM

2.1. MECANISME ET DEFINITIONS

La rechute reste un événement particulièrement fréquent puisqu'elle concerne plus de la moitié des patients. Les patients en rechute de LAM présentent un pronostic globalement péjoratif.

La rechute cytologique se définit comme la réapparition de plus de 5% de blastes médullaires ou sanguin, et est souvent associée à la réapparition de cytopénies.

Concernant ses mécanismes, plusieurs hypothèses coexistent mettant en jeu l'architecture clonale des LAM, l'émergence de mécanismes de résistances à la chimiothérapie²⁸ ou encore des modifications du profil de méthylation et de régulation du cycle cellulaire²⁹.

Il existe une grande hétérogénéité génétique au diagnostic de LAM avec la coexistence de plusieurs sous clones porteurs de différentes mutations acquises tardivement, issues d'un clone initial³⁰. Un faible nombre de nouvelles mutations sont acquises en rechute mais une sélection de sous-clones, minoritaires au diagnostic, résistant à la chimiothérapie, se fait à la faveur de celle-ci. Elle permet la persistance de ces sous clones en rémission ainsi que leur expansion jusqu'à aboutir à la rechute³¹(voire figure 2). Une autre hypothèse est l'existence de cellules souches leucémiques³², non accessibles à la chimiothérapie intensive car quiescentes, pouvant s'expandre lors des périodes de rémission, donnant naissance à de nouveaux clones.

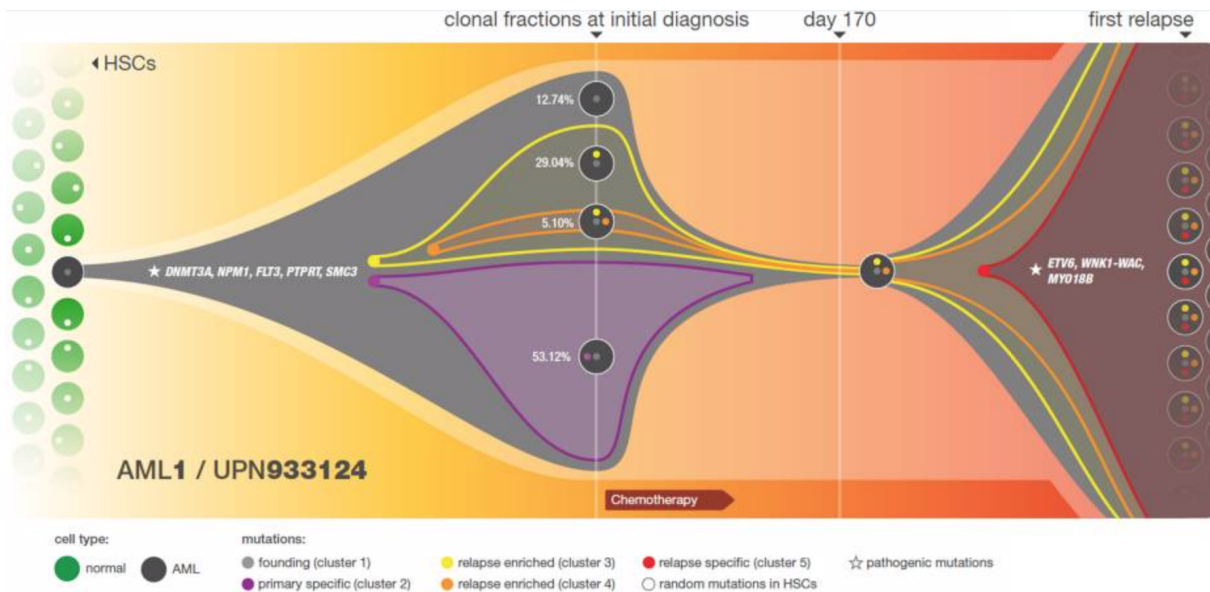


Figure 2 : Représentation graphique de l'évolution clonale d'un patient du diagnostic à la rechute (Figure issue de « *Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing* », Ding et al, nature 2012³¹)

2.2. TRAITEMENTS EN RECHUTE : UNE ABSENCE DE CONSENSUS

Aucun consensus n'émerge au sein des différents schémas et options thérapeutiques en rechute ; la plupart des essais sont de petite taille ou rétrospectifs, rendant toute recommandation difficile.

2.2.1. Schémas intensifs

2.2.1.1. Cytarabine

La cytarabine à dose intermédiaire en monothérapie permet des taux de RC de 20% avec une médiane de survie de 5 mois. Plusieurs associations de la cytarabine à d'autres chimiothérapies ont été essayées, sans faire la preuve de leur supériorité sur la survie globale malgré de meilleurs taux de réponse³³.

2.2.1.2. Clofarabine et cytarabine

L'association de la clofarabine à la cytarabine permet d'obtenir des taux de réponse de 46%, dont 35,2% de RC ; la survie sans progression est meilleure dans le groupe clofarabine que dans le groupe contrôle (cytarabine seule), avec un HR de 0,19. 21% des patients peuvent être allogreffés dont 16% en deuxième RC, contre 19% dans le groupe contrôle (9% en RC2). Il n'existe pas d'impact sur la survie globale, sauf en censurant l'allogreffe³⁴.

2.2.1.3. Vosaroxin et cytarabine

Cette association de la cytarabine à la vosaroxin, un agent anticancéreux dérivé des quinolones, permet un taux de deuxième RC de 30%, en comparaison à la cytarabine seule (16%). 30% des patients du groupe vosaroxin ont pu être allogreffés contre 29% dans le groupe cytarabine. La survie médiane dans les deux groupes est comparable (7,5 mois contre 6,1 mois), sauf chez les sujets âgés ou en censurant sur l'allogreffe³⁵.

2.2.1.4. Laromustine et cytarabine

L'association de la laromustine (agent alkylant) à la cytarabine permet d'obtenir des taux de RC de 35% contre 19% dans le groupe contrôle (cytarabine seule), le taux de mortalité précoce plus élevé dans le groupe loaromustine, ainsi que la survie sans progression significativement moins longue dans le groupe loaromustine ont conduit à arrêter l'essai. La durée médiane de réponse et la survie globale médiane sont comparables dans les deux groupes (128 vs 176 jours)³⁶.

2.2.1.5. Elacytarabine

Dérivé de la cytarabine supposé moins toxique, l'elacytarabine a été testée en rechute en comparaison de divers régimes de rechute laissé au choix de l'investigateur, parmi les différents régimes évoqués précédemment. Les taux de réponses et la survie globale était comparables dans les deux groupes, respectivement entre 21 et 23% et entre 3,3 et 3,5 mois³⁷.

2.2.1.6. FLAG IDA

Un essai rétrospectif allemand a analysé l'efficacité du schéma FLAG Ida en rechute ; les taux de réponse étaient relativement satisfaisants, à 56%, dont 45% de RC, avec une survie globale médiane de 15 mois et une survie sans leucémie non atteinte à la fin du suivi. La toxicité était cependant importante avec presque 10% de mortalité à J30 et 16% à J60³⁸.

2.2.2. *Place de l'allogreffe*

L'allogreffe semble être le seul traitement curatif en rechute, puisque seuls les patients allogreffés en rechute bénéficient d'une survie à long terme (Briggs et al 92 Blood). Cependant les survies globales et sans progression semblent meilleures lorsque l'allogreffe est effectuée en réponse, au moins partielle^{39,40,41,42}, y compris chez les sujets âgés⁴³. L'absence d'antécédent d'allogreffe en première rémission est également un facteur pronostique associé aux résultats de l'allogreffe en rechute⁴¹. Dans leur étude de 2013, Burnett et Al analysent les événements en rechute de patients non allogreffés en RC1 (cytogénétique favorable, absence de donneur). Le taux de rechute était de 60% ; la durée médiane de RC1 était de 9,4 mois. 55% des patients en rechute obtenaient une RC2, dont 82% dans le groupe favorable, 54% dans le groupe intermédiaire et 27% dans le groupe défavorable ; la survie à 5 ans était de 19% (32% dans le groupe favorable, 17% dans le groupe intermédiaire, 7% dans le groupe défavorable). La survie globale à 5 ans de patients rechutant après une allogreffe en première rémission complète est de 7%. 67% des patients étaient greffés en deuxième rémission complète, dont 81% d'allogreffe. Ces patients allogreffés en deuxième rémission complète avaient une survie globale meilleure comparativement aux patients non allogreffés (44% contre 21%). Le bénéfice de l'allogreffe n'était pas retrouvé dans le sous-groupe à cytogénétique défavorable, ni dans le groupe NPM1 muté. Chez les patients CBF, la survie globale n'était pas impactée par la réalisation d'une allogreffe, en particulier pour les patients porteurs d'une inversion du 16⁴⁴.

2.2.3. *Traitements non intensifs*

2.2.3.1. Agents hypométhylants

Il existe quelques données en faveur de l'utilisation d'agents hypométhylants en rechute, particulièrement en rechute post allogreffe, ou pour des patients fragiles, non candidats à la chimiothérapie intensive^{45,46}.

Il est également possible d'associer la 5-azacytidine à des perfusions de lymphocytes du donneur (DLI) dans ce contexte de rechute post allogreffe ; avec un nombre médian de 6 cures d'AZA et de 2 cycles de DLI. Le taux de réponse complète obtenu s'élève à 30% pour une survie médiane globale de 10 mois. Les facteurs associés à la deuxième rémission complète sont la présence d'une rechute moléculaire isolée, le développement d'une GVH, un plus grand nombre de cycle d'AZA/DLI administrés⁴⁷.

2.2.3.2. Autres

Compte-tenu de l'absence de consensus, il existe une place pour l'inclusion dans une phase précoce.

2.3. PRONOSTIC EN RECHUTE

2.3.1. *Réponse*

Les taux de deuxième rémission complète se situe entre 40 et 55% suivant les schémas thérapeutiques utilisés^{48,42,41}. Il existe un moins bon taux de deuxième rémission complète chez les sujets âgés⁴³, autour de 30%. Les facteurs influençant le taux de RC2 sont l'âge et/ou l'état général, le groupe pronostique cytogénétique, notamment favorable (CBF), la durée prolongée de la RC1, de plus de 12 voire 18 mois^{49,42}.

2.3.2. Survie globale

La survie globale n'excède pas les 20% à 5 ans. La survie médiane est autour de 6 mois⁴⁸. De même les facteurs pronostiques associés sont l'âge, la cytogénétique au diagnostic, la durée de la première rémission complète^{44,49,42} (voir tableau et figure 3). La chimiothérapie utilisée en première ligne⁴² ainsi que le nombre de cures nécessaires à l'obtention de la première rémission complète⁴⁴ semblent également pronostiques. L'obtention d'une deuxième rémission complète est fortement associée à la survie globale^{44,50}. La réalisation d'une allogreffe en première rémission complète impacte négativement la survie globale^{41,42,44}, même si cette donnée n'est pas retrouvée dans tous les essais^{44,40}. Le traitement reçu en RC1 semble également avoir une influence sur les événements en rechute⁴², notamment un antécédent d'allogreffe en RC1 qui ont un impact pronostique négatif⁴⁴. La survie globale des patients en rechute ne s'est pas améliorée au cours du temps, y compris pour les patients ayant des facteurs pronostiques favorables⁴⁸. Chez les patients CBF, la survie globale n'était pas impactée par la réalisation d'une allogreffe, en particulier pour les patients porteurs d'une inversion du 16⁴⁴.

Table 4. Simplified Prognostic Score (0-14 points) for Acute Myeloid Leukemia at First Relapse

Prognostic Factor	Coefficient	Points
RFI, relapse-free interval from first complete remission, months		
> 18	0	0
7-18	0.69	3
≤ 6	1.28	5
CYT, cytogenetics at diagnosis		
t(16;16) or inv(16)*	0	0
t(8;21)*	0.68	3
Other†	1.19	5
AGE, age at first relapse, years		
≤ 35	0	0
36-45	0.21	1
> 45	0.47	2
SCT, stem-cell transplantation before first relapse		
No SCT	0	0
Previous SCT (autologous or allogeneic)	0.49	2

NOTE. Simplified prognostic score (range, 0-14 points) = RFI + CYT + AGE + SCT. The prognostic score is simplified by refitting the Cox regression model in which the continuous factors age at relapse and RFI are replaced by indicator variables for different ranges. The subdivision of age at relapse and RFI in this simplified score is based on an isotonic regression analysis. Coefficients are estimated from the simplified score. Division of the coefficients by 0.25 and rounding to the nearest integer yields the score points.
 *With or without additional cytogenetic abnormalities.
 †Normal, intermediate, unfavorable, and unknown cytogenetics.

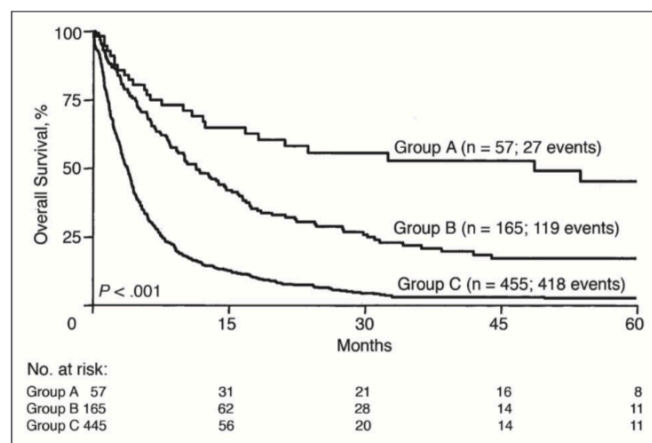


Tableau 3 : Score pronostique simplifié permettant de définir trois groupes :A (favorable) : entre 1 et 6 pts, B (intermédiaire) : entre 7 et 9 pts, C (défavorable) : entre 10 et 14 pts

Figure 3 : survie globale selon le groupe pronostic (tableau et figure issus de « *Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse* », Breems et al, Journal of clinical oncology 2005⁴⁹)

2.3.3. Au-delà de la première rechute

Au-delà de la première rechute, le pronostic est extrêmement mauvais⁵¹ avec 13% de réponse à un second traitement de rattrapage, une durée médiane de rémission de 7 mois et une survie globale médiane de 1,5 mois (8% de survie à 1 an). Les facteurs associés à une troisième rémission complète sont une durée de RC1 et de RC2 de plus de 6 mois, l'absence d'antécédent d'allogreffe, une inversion du 16, des plaquettes > 50 G/L, des GB < 50 G/L. Les perspectives thérapeutiques sont particulièrement pauvres, de même que les chances de pouvoir allogreffer le patient.

Dans ce contexte de pronostic particulièrement sombre des rechutes de LAM et en l'absence de consensus thérapeutique, nous nous sommes intéressés à une thérapie ciblée, le gemtuzumab ozogamycin.

3. GEMTUZUMAB OZOGAMYCIN(GO)

3.1. DEFINITION ET RATIONNEL

Le Gemtuzumab ozogamycin (GO) – (*Mylotarg*TM – Pfizer) est un anticorps humanisé anti CD33 couplé par une liaison covalente à la calichéamycine, un agent cytotoxique dérivé d'un antibiotique (voir figure 4)

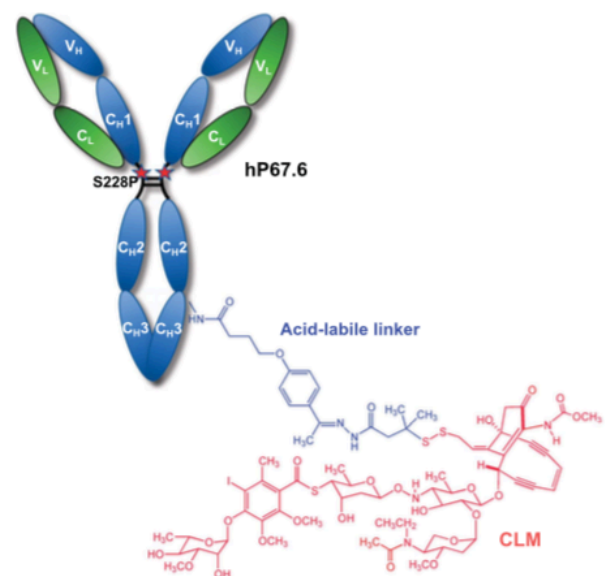


Figure 4 : structure moléculaire du GO
(figure issue de « *Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid Leukemia* », Godwin et al, *Leukemia* 2016⁵²)

3.1.1. Intérêt du CD33 en thérapie ciblée des LAM

Le CD33 est une protéine d'adhésion acide sialique dépendante. Il s'agit d'une protéine transmembranaire exprimée, de façon physiologique, à la surface des cellules hématopoïétiques précurseurs myéloïdes, sur les CFU myéloïdes unipotents et sur les cellules myéloïdes matures, ainsi que des monocytes. Elle n'est pas exprimée sur les cellules souches hématopoïétiques, et son expression est restreinte aux cellules myéloïdes, à l'exception des cellules hépatiques de Kupffer.

Dans le cadre pathologique de la LAM, la grande majorité (90%) des LAM présentent une expression de CD33 au niveau des blastes, apportant une cible thérapeutique intéressante.

Il existe une corrélation entre le taux de CD33 et certaines caractéristiques de la LAM (cytogénétiques, leucocytose, etc.)⁵³.

3.1.2. Présentation

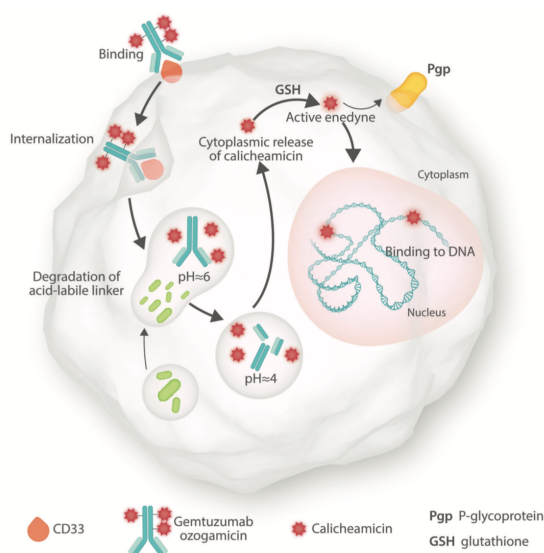


Figure 1. Mechanism of action of gemtuzumab ozogamicin.

Figure 5 : Mécanisme d'action du GO(figure issue de « *Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: act 2, with perhaps more to come* », Hitzler et al, haematologica 2019⁵⁴)

Les anticorps monoclonaux non combinés ont été essayés dans le cadre de la LAM, reposant sur la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et sur la phagocytose. Le plus avancé était le lintuzumab, mais il ne permettait pas l'obtention de réponse.

La création d'un anticorps combiné a alors été envisagée, c'est à dire d'un anticorps monoclonal anti CD33 couplé à de la chimiothérapie (calichéamycine dans le cas du GO).

L'anticorps reconnaît le CD33 présent sur les cellules blastiques, et la calichéamycine est internalisée par ces cellules, au sein des lysosomes dont le pH acide permet la dégradation du linker. La calichéamycine est relarguée au niveau intracellulaire et métabolisée par la machinerie cellulaire sous la forme de son dérivé activé. Celui-ci est à l'origine de cassure double brin de l'ADN entraînant la mort cellulaire^{55,53}(figure 5).

3.2. HISTORIQUE

3.2.1. *Premières utilisations en rechute*

Le GO a initialement été approuvé par la FDA en rechute, en monothérapie, chez les patients de plus de 60 ans non candidats à la chimiothérapie intensive, suite à trois essais de phase 2^{56,57,58} l'évaluant dans cette indication⁵⁹. Ces patients présentant des LAM CD33+ étaient traités par 9 mg/m² de GO IV sur 2H à J1 et à J14. 26% étaient en réponse à l'issue de ce traitement, dont 13% en rémission complète et la survie médiane était de 12,6 mois en cas de RC. Les effets indésirables étaient principalement hématologiques avec des toxicités de grade 3-4 systématiques et hépatiques avec 6% de maladie veno-occlusive (MVO).

Cet essai a permis au GO d'être approuvé aux USA en 2000 puis par le Japon en 2005, dans cette indication.

3.2.2. *Combinaison à la chimiothérapie standard*

Le GO a ensuite été utilisé en combinaison à la chimiothérapie standard en rechute. L'essai MIDAM⁶⁰ a mis en évidence une amélioration des taux de réponse dans le groupe GO (63% dont 50% de RC) chez des patients atteints de LAM CD33+ en première rechute ou

réfractaire traités par GO 9 mg/m² associé à de la cytarabine à dose intermédiaire et à de la mitoxantrone à 12 mg/m²/jour pendant 3 jours. Le taux de RC était meilleur chez les patients en rechute comparativement aux patients réfractaires (73 vs 39%).

La survie globale (Overall Survival, OS) à 2 ans chez les répondeurs étaient de 58% et la survie sans maladie (Disease free survival, DFS) de 53%, avec une incidence cumulée de rechute de 41% à deux ans. Sur les 128 patients, dix décès précoces étaient relevés, dont 5 MVO.

Un autre essai du début des années 2010 comparant plusieurs régimes de chimiothérapie en rechute ne retrouvait pas de bénéfice au schéma GO 6 mg/m² J5 associé à la cytarabine 1 g/m² IV J1-J4, par rapport à l'association daunorubicine liposomale 135 mg/m² J1-J3, cytarabine 1 g/m² J1-J4 ou à l'association cyclophosphamide 300 mg/m²/12H J1-J3, topotecan 1,5 mg/m² J2-J6, cytarabine 1 g/m² J2-J6, avec des taux de réponses globales dans les trois groupes entre 5 et 10% et une survie médiane autour de 3,4 mois dans les trois groupes. A noter qu'un tiers des patients inclus étaient réfractaires et qu'un tiers rechutaient précocement (<12 mois). Très peu de patients présentaient une cytogénétique favorable et plus d'un tiers des patients présentaient en revanche une cytogénétique défavorable⁶¹.

L'essai de phase 2 CALCGB⁶² analysait l'effet du GO à 9 mg/m² à J7 associée à la cytarabine forte dose chez des patients réfractaire ou en rechute de LAM CD33+ (>20%). Le taux de réponse globale était de 35% avec 32% de RC et la médiane de survie de 8,9 mois.

Plusieurs études randomisées se sont ensuite intéressées à l'association du GO et de la chimiothérapie en induction (front line) et ont montré un intérêt de l'adjonction du GO à la chimiothérapie d'induction type 3+7, non pas sur la RC, mais sur la survie et sur la réduction du risque de rechute. L'effet était d'autant plus marqué dans les sous-groupes de pronostic favorable (amélioration de la survie de 20,6%) et de façon moindre dans les sous-groupes de pronostic intermédiaire (amélioration de la survie globale à 6 ans et plus de 5,7%). Il n'y avait pas de bénéfice dans les sous-groupes de pronostic défavorable⁶³.

L'essai GOELAMS⁶⁴ comparait l'association du GO (6 mg/m²) à J1 et d'une induction standard type 3+7, à la chimiothérapie seule chez des patients de 18 à 60 ans, au diagnostic de LAM. Sur les 238 patients analysés, le taux de RC du groupe GO était de 91,6% contre 86,5% dans le groupe contrôle (pas de différence statistiquement significative). Le taux de décès précoce dans le groupe GO était de 10% contre 4,5 % dans le groupe contrôle (non significatif), avec des

toxicités plus importantes dans le groupe GO (4 cas de MVO et 23% de toxicités hépatiques grade 3-4 contre 13% dans le bras contrôle, p 0,031). La survie sans événement (Event Free survival, EFS) à 3 ans était comparable dans les deux groupes (51 vs 31%), sauf dans le sous-groupe de patients non allogreffés (53,5 % dans le groupe GO vs 27% dans le groupe contrôle p 0,0308), et plus particulièrement dans les groupes ELN favorable et intermédiaire. Il n'existait pas de différence de survie globale.

L'étude américaine SWOG 0106⁶⁵ comparant le GO à la dose de 6 mg/m² associé à la daunorubicine 45 mg/m² et à la cytarabine, à la daunorubicine 60 mg/m² associée à la cytarabine, chez des patients de moins de 60 ans, n'a pu mettre en évidence de bénéfice en survie sans rechute ou globale et a été arrêtée précocement du fait de toxicités graves dans le groupe GO, avec 5% de décès précoce contre 1% dans le groupe contrôle.

3.2.3. *Problème de toxicité et retrait du marché*

Le taux de décès précoce relativement élevé (5% contre 1% pour le bras control) dans l'étude⁶⁵ SWOG 0106, avec du GO à 6 mg/m² a conduit au retrait du marché du GO aux états unis. 1 seul des décès précoces était lié à une MVO, la majorité des décès étant liés à des événements infectieux ou à des événements hémorragiques graves.

De même dans l'essai du GOELAM⁶⁴ le taux de décès précoce était de 10% contre 4,5% dans le groupe contrôle avec 4 MVO.

3.2.3.1. Toxicités extra-hématologiques

Les effets secondaires non hématologiques les plus fréquents sont hépatiques avec des cytolyses et des ictères, voire des maladies veno-occlusives.

3.2.3.1.1. MVO

3.2.3.1.1.1. Définitions

Le syndrome d'occlusion sinusoidale (SOS) ou maladie veno-occlusive est un syndrome clinique défini par une prise de poids rapide, un ictère, une ascite et une hépatomégalie douloureuse⁶⁶. Initialement décrit dans les années 70 comme lié à la consommation de certaines

feuilles de thé, il s'agit d'une complication survenant non exceptionnellement au décours des greffes des cellules souches hématopoïétiques, particulièrement au décours des allogreffes à conditionnement myélo-ablatif (MVO survenant dans 10 à 15% des cas, contre moins de 5% des allogreffe à conditionnement d'intensité réduite ou autogreffe,⁶⁷) comprenant préférentiellement du busulfan ou une irradiation corporelle totale(TBI). Sa physiopathologie, bien que mal comprise est multifactorielle. Elle implique des lésions endothéliales et hépatocytaires au niveau des acini de la zone 3 du foie, provoquant des sténoses des veinules et une hypertension portale post sinusoidale, à l'origine de la dysfonction hépatique et de l'ascite. Le relargage de cytokines, des anomalies de la voie de la détoxification via le Glutathion et l'activation de la coagulation sont également impliqués dans la genèse de la MVO.

Le diagnostic est essentiellement clinique avec une possible aide échographique. Il reposait auparavant sur les critères de Seattle ou de Baltimore, induisant une certaine hétérogénéité diagnostique et donc des variations d'incidence de cette complication dans les essais. Il existe désormais des critères revisités par l'EBMT 2016(voir tableau4A) ayant pour objectifs d'homogénéiser le démarche diagnostique. Bien que non présent dans les critères diagnostiques, une consommation des plaquettes est fréquemment associée à la maladie veno-occlusive. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique avec mesure du gradient de pression veineux hépatique par voie trans-jugulaire, rarement réalisable en routine, en particulier dans le contexte aiguë d'aplasie post greffe.

Table 2. New EBMT criteria for SOS/VOD diagnosis in adults	
<i>Classical SOS/VOD</i> In the first 21 days after HSCT	<i>Late onset SOS/VOD</i> > 21 Days after HSCT
Bilirubin \geq 2 mg/dL and two of the following criteria must be present:	Classical VOD/SOS beyond day 21
Painful hepatomegaly	OR
Weight gain > 5%	Histologically proven SOS/VOD
Ascites	OR
	Two or more of the following criteria must be present:
	Bilirubin \geq 2 mg/dL (or 34 μ mol/L)
	Painful hepatomegaly
	Weight gain > 5%
	Ascites
	AND Hemodynamical or/and ultrasound evidence of SOS/VOD

Abbreviations: EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; VOD = veno-occlusive disease. These symptoms/signs should not be attributable to other causes.

Table 3. New EBMT criteria for severity grading of a suspected SOS/VOD in adults

	Mild ^a	Moderate ^a	Severe	Very severe - MOD/MOF ^b
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD ^c	> 7 Days	5–7 Days	≤ 4 Days	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 and < 3	≥ 3 and < 5	≥ 5 and < 8	≥ 8
Bilirubin (μmol/L)	≥ 34 and < 51	≥ 51 and < 85	≥ 85 and < 136	≥ 136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	≤ 2 × normal	> 2 and ≤ 5 × normal	> 5 and ≤ 8 × normal	> 8 × Normal
Weight increase	< 5%	≥ 5% and < 10%	≥ 5% and < 10%	≥ 10%
Renal function	< 1.2 × baseline at transplant	≥ 1.2 and < 1.5 × baseline at transplant	≥ 1.5 and < 2 × baseline at transplant	≥ 2 × baseline at transplant or others signs of MOD/MOF

Abbreviations: EBMT = European society for Blood and Marrow Transplantation; MOD = multi-organ dysfunction; MOF = multi-organ failure; SOS = sinusoidal obstruction syndrome; VOD = veno-occlusive disease. Patients belong to the category that fulfills two or more criteria. If patients fulfill two or more criteria in two different categories, they must be classified in the most severe category. Patients weight increase ≥ 5% and < 10% is considered by default as a criterion for severe SOS/VOD; however, if patients do not fulfill other criteria for severe SOS/VOD, weight increase ≥ 5% and < 10% is therefore considered as a criterion for moderate SOS/VOD. ^aIn the case of presence of two or more risk factors for SOS/VOD, patients should be in the upper grade. ^bPatients with multi-organ dysfunction must be classified as very severe. ^cTime from the date when the first signs/symptoms of SOS/VOD began to appear (retrospectively determined) and the date when the symptoms fulfilled SOS/VOD diagnostic criteria.

Tableau 4 :Critères diagnostiques(A) et de sévérité(B) de la MVO de l'EBMT 2016(Tableaux issus de « Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation », Mothy et al, Bone marrow transplantation 2016⁶⁸)

Il existe plusieurs degrés de sévérité allant de moyen à sévère, selon l'élaboration d'un score par l'EBMT ayant pour objectif de guider l'attitude thérapeutique (voir tableau 4B). L'élévation de la bilirubine notamment est corrélée à la sévérité. Le pronostic est globalement péjoratif dans les formes sévères avec une mortalité de plus de 80%. Il n'existe pas d'attitude prophylactique ou curative consensuelle en dehors du traitement symptomatique. L'utilisation de l'acide ursodésoxycholique en prophylaxie dans le contexte de l'allogreffe est recommandée, les données concernant l'héparine à dose iso-coagulante sont plus controversées, de même que l'usage du défibrotide en prophylaxie. Les MVO de sévérité moyenne ne requièrent en règle pas de traitement et leur résolution est spontanée ; les MVO de sévérité modérée requièrent essentiellement des traitements symptomatiques. Le défibrotide est indiqué pour le traitement de la MVO sévère, pour lesquelles l'AMM est accordée en Europe, en sus des traitement symptomatiques⁶⁹.

3.2.3.1.1.2. MVO et GO⁷⁰

La complication non hématologique sévère la plus fréquemment retrouvée après administration de GO est la survenue du syndrome d'occlusion sinusoidale. L'essai princeps du GO en monothérapie retrouvait 6% de SOS⁵⁹. En association à la chimiothérapie

d'induction, l'essai alfa 0701 retrouvait 5% de MVO (soit 6 patients) dont 3 MVO fatales et 5 survenant dans les 28 jours⁷¹.

La survenue de cette complication semble corrélée à la dose de GO reçue, ainsi qu'aux antécédents d'allogreffe avant administration de GO. Une méta-analyse réalisée en 2007⁷² recensant 99 cas de MVO survenues après administration de GO retrouvait un temps médian d'apparition de la MVO après administration du GO de 10 jours. 66% des patients avaient reçu un schéma comprenant 9 mg/m² de GO et 75% deux doses à J1 et J15. Le décès survenait précocement (dans les 4 semaines). Dans les schémas associant chimiothérapie et GO, la prévalence de la MVO était globalement de 7%. Elle était de 3% dans les schémas de GO en monothérapie.

Au cours d'un essai rétrospectif associant données de sécurités et de pharmacovigilances américaines⁷³, 11,4% des patients traités par GO (sur 870 patients) présentaient une MVO, 3% des patients traités par GO en monothérapie à moins de 6 mg/m², 15% chez les patients traités en monothérapie à 9 mg/m².

3.2.3.1.1.3. Dans le contexte de l'allogreffe

L'exposition préalable au GO semble majorer le risque de MVO post allogreffe ; 17% des MVO survenues dans l'essai princeps de Larson et al⁵⁹ avaient lieu après allogreffe. En effet, en 2003, Waldeigh et al⁷⁴ ont conduit un essai rétrospectif reprenant 62 patients ayant été allogreffés, dont 14 ayant reçu du GO avant la greffe. 21 patients ont développé une MVO dont 9 parmi les patients traités par GO avant l'allogreffe soit 64%, contre 8% dans le groupe non traité par GO avant l'allogreffe. 3 des patients développant une MVO dans le groupe GO décédaient. L'administration de GO avant l'allogreffe était identifiée comme un facteur de risque de développer une MVO (OR 21,6 IC95 [4,2-112,2]). A noter que la proximité des injections de GO avant l'allogreffe semblait particulièrement corrélée à la survenue de la MVO, notamment lorsque la dernière dose de GO avait été reçue moins de trois mois et demi avant la greffe.

Cependant, 85 patients sur 271 de l'alfa 0701⁷¹, dont 32 dans le groupe GO, étaient allogreffés avec un délai minimum de 2 mois entre la dernière injection de GO et la greffe. A noter que 15 patients étaient allogreffés en situation de rechute ou de maladie réfractaire. 2 patients du

groupe GO contre 1 dans le groupe contrôle ont développé une MVO post greffe⁷⁵. Le GO, lorsque administré à distance de la greffe ne semblait pas induire de sur-risque de MVO.

Un essai rétrospectif multicentrique⁷⁶ a inclus 146 patients ayant reçu du GO de 2002 à 2012, soit en monothérapie (9 patients), soit associé à la chimiothérapie (79 en induction, 51 en rechute, 16 pour maladie réfractaire). 33 patients avaient reçu un schéma fractionné et 69 patients avaient reçu une prophylaxie de la MVO par héparine et/ou acide ursodésychoylique. L'incidence cumulé de la MVO à J150 de la greffe était comparable à celle retrouvée dans d'autres essais chez des patients non traités par GO, de 8% (11 patients), dont 3 décès. 2 des patients avaient reçu des doses fractionnées de GO et 8 patients avaient reçu une prophylaxie de la MVO. Le taux de MVO avait tendance à augmenter après un conditionnement myélo-ablatif par rapport à un conditionnement d'intensité réduite. Le délai médian entre la dernière administration de GO et la réalisation de la greffe était de 130 jours. Le délai médian de survenu de la MVO après l'allogreffe était de 25 jours. La survie globale et l'incidence de la MVO n'était pas différente chez les patients ayant reçu le GO moins de 3,5 mois avant la greffe par rapport aux autres. A noter cependant que les patients ayant reçu le GO moins d'un mois avant l'allogreffe avaient une survie globale moins prolongée et une tendance à une augmentation de l'incidence de MVO.

3.2.3.1.2. Autres

Le taux de neutropénie fébrile et d'infection est relativement comparable chez les patients traités par GO chimiothérapie que par chimiothérapie seule.

Il existe des réactions allergiques liées à la perfusion du GO, notamment lors de la première injection avec jusqu'à 30% de réaction de grade 3-4⁵⁹.

3.2.3.2. Toxicités hématologiques

En monothérapie et en rechute, il existe des toxicités hématologiques grades 3-4 chez la quasi-totalité des patients⁵⁹, avec 98% de neutropénie grade 3-4 et un temps médian de récupération des PNN au-dessus de 500/mm³ de 41 à 51 jours à compter du premier jour de traitement, suivant la réponse, et 99% de thrombopénie grade 3-4, avec un temps médian de récupération des plaquettes au-dessus de 100000 /mm³ de 50 jours.

Il existe également des toxicités hématologiques constantes en association avec la chimiothérapie intensive, avec notamment en première ligne, des temps de récupérations plaquettaires allongés par rapport à la chimiothérapie standard seul : récupération à J25 contre J21 et 20% de thrombopénie profonde inférieur à 25000 /mm³ au-delà de J45 dans 20% des cas contre 2%⁷¹. Les besoins transfusionnels plaquettaires étaient majorés⁷⁷. Chez les patients en rechute en association à la chimiothérapie standard⁷⁸, le temps médian de récupération des PNN est de 30 jours et le temps médian de récupération des plaquettes au-dessus de 50000/mm³ de 32 jours.

3.2.4. Réhabilitation

La toxicité du GO, notamment hépatique, et la mortalité précoce retrouvée dans certains essais ont conduit à plusieurs interrogations autour de son utilisation. Des efforts ont été fait dans son schéma d'utilisation afin de mieux prévenir ces toxicités, avec notamment une réduction des doses et un fractionnement.

3.2.4.1. Diminution des doses

Avant les essais MRC AML15⁷⁷ et NCRI AML16⁷⁹, un essai de faisabilité a été réalisé chez 72 patients afin d'évaluer la toxicité de l'association du GO en une injection à J1 en association à une chimiothérapie d'induction type daunorubicine cytarabine ou daunorubicine cytarabine thioguanine ou Flag Ida. La toxicité notamment hépatique et hématologique du GO à 3 mg/m² J1 pour le premier cycle était acceptable, contrairement à la dose de 6 mg/m² ⁸⁰. Aucun patient ne développait de MVO à la dose de 3 mg/m² pour un cycle.

L'essai NCRI AML16⁷⁹ a donc été conduit, comparant l'association de GO 3 mg/m² à J1 associé à la chimiothérapie d'induction par daunorubicine cytarabine ou daunorubicine clofarabine, à la chimiothérapie seule chez les sujets âgés au diagnostic de LAM. Le taux de réponse globale était de 68% dont 60% de RC sans différence entre les deux groupes. L'incidence de rechute à 3 ans était cependant moindre dans le groupe traité par GO (68 vs 76%), et la survie globale à 3 ans était augmentée dans le groupe GO (25 vs 20%). Concernant la toxicité, les délais médians de récupération hématologique étaient similaires dans les deux groupes, mais les patients du groupe GO présentaient des besoins transfusionnels majorés et

recevaient plus d'antibiothérapie. Aucun cas de MVO n'était décrit, mais une augmentation des toxicités hépato-biliaires de grade 3-4 (ictère) était relevée dans le groupe GO ($p=0,01$).

De même dans l'essai MRC AML15⁷⁷ chez des patients plus jeunes, entre 15 et 60 ans, traités soit par chimiothérapie intensive seule (daunorubine et cytarabine ou FLAG IDA), soit par chimiothérapie associée à du GO à la dose de 3 mg/m² à J1, les taux de RC étaient de 82%, sans différence significative entre les deux groupes. La survie globale était de 43% à 5 ans et la survie sans rechute de 39% à 5 ans, sans différence significative dans le groupe recevant du GO. En revanche, après analyse en sous-groupes, il existait une amélioration de la survie globale dans le groupe à cytogénétique favorable chez les patients recevant du GO. Le taux de décès précoce (avant 30 jours) était comparable dans les deux groupes (11 vs 10%) et il n'y avait pas d'excès d'effets indésirables extra-hématologiques dans le groupe GO. De même que chez le sujet âgé, les patients du groupe GO nécessitaient un plus grand nombre de transfusions plaquettaires et plus d'antibiothérapies. Cet essai a conduit à la mise en place d'un score permettant de prédire quels patients bénéficient de l'ajout du GO avec un bénéfice en survie de plus de 10%. Ce score comprenait le groupe cytogénétique, l'âge et le PS. La méta-analyse de ces deux essais⁷⁹ retrouvait un bénéfice globale du GO en association à la chimiothérapie en induction avec une amélioration de la survie globale et une réduction du risque de rechute .

3.2.4.2. Fractionnement

Le rationnel de l'utilisation fractionnée du GO était l'existence d'une saturation puis d'une internalisation des sites CD33, avec un renouvellement continu du CD33 à la surface après exposition au GO. Une administration répétée de GO pouvait donc profiter de cette internalisation et de ce renouvellement du CD33 à la surface pour provoquer une accumulation intracellulaire de calichéamycine au sein des cellules blastiques.

L'essai mylofrance⁸¹ n'a retrouvé aucune MVO sur les 57 patients traités en rechute par du GO fractionné 3 mg/m² à J1-J4-J7, y compris après l'allogreffe. De même les toxicités hématologiques, notamment les temps de récupération en PNN et en plaquettes étaient bien moindres.

L'essai mylofrance⁸¹ a étudié l'intérêt du GO fractionné à 3 mg/m²/jour J1-J4-J7 en monothérapie chez les patients en rechute porteurs de LAM CD33+, en dehors des LAM

secondaires ou ayant déjà bénéficiées d'une allogreffe. Il retrouve une efficacité comparable à l'essai princeps de Larson et al⁵⁹. Le taux de réponse globale était de 33,3% dont 26% de RC ; ce taux de réponse était amélioré chez les patients porteurs d'une cytogénétique intermédiaire, dont la durée de la première rémission complète était de plus d'un an et s'ils étaient âgés de moins de 60 ans. Après la RC les patients pouvaient bénéficier de traitements de consolidations par cytarabine forte dose voire si possible d'une allogreffe. La survie médiane était de 8,4 mois. La toxicité hématologique était acceptable, notamment les temps de récupération hématologique (PNN à J23, plaquettes à J21), et aucun cas de MVO n'était décrit.

Ce schéma d'administration du GO a été retenu pour l'essai Alfa 0701⁷¹. Cette étude analysait l'association du GO à dose fractionnée 3 mg/m² J1-J4-J7 à la daunorubicine 60 mg/m² J1-J3 et à la cytarabine 200 mg/m²/jour en continue pendant 7 jours en comparaison à la chimiothérapie seule chez des patients entre 50 et 70 ans au diagnostic d'une LAM CD33+, à l'exclusion des LAM secondaires. Le taux de RC s'élevait à 73%, sans différence entre les patients ayant reçu du GO ou non. En revanche il existait un bénéfice sur la survie sans rechute à 2 ans (50,2% dans le groupe GO contre 22,7% dans le groupe contrôle, HR 0,52, p=0,003) après avoir censuré les patients sur l'allogreffe, et après ajustement sur la cytogénétique et les mutations. Après analyse en sous-groupes, les groupes bénéficiant de l'ajout de GO étaient les patients appartenant aux groupes ELN 2010 favorable et intermédiaire et FLT3 ITD. Après mise à jour des données en 2019⁸², il existait une réduction du risque de rechute de 34% dans le groupe traité par GO, mais toujours pas de différence sur la survie globale. Plus de toxicités hématologiques, notamment plaquettaires étaient retrouvées dans le groupe GO ; 6 MVO (5% des patients) étaient décrites dont 3 fatales, mais il n'y avait pas d'excès de décès précoce dans le groupe GO.

Le GO a également été utilisé dans le cadre de son ATU en France en rechute, en association à de la chimiothérapie intensive ; chez des patients ayant une LAM CBF⁸³ en première rechute l'association du GO fractionné à différentes chimiothérapies (cytarabine et anthracycline ou cytarabine seule), était comparée à de la chimiothérapie intensive seule par cytarabine ou cytarabine et anthracycline. Il n'y avait pas de différence de taux de deuxième rémission complète (92% dans le groupe traité par du GO vs 81%). Il existait en revanche une différence de survie sans maladie à 5 ans (68% vs 42% p=0,05), et sur la survie globale (65 vs 44%). Les facteurs associés à une meilleure survie sans maladie étaient l'âge, la mutation CBF β , la durée de la RC1>12 mois et l'utilisation du GO. Concernant la survie globale, la durée de la RC1, le

sous type CBF β et l'utilisation du GO étaient associés à une survie prolongée. A noter que le GO semblait particulièrement profiter aux CBF α , supposés de moins bon pronostic en première rechute, qui avait ici les mêmes taux de survie sans progression et de survie globale que les CBF β . Prebet et al retrouvent eux dans leur essai retrospectif⁸⁴ un taux de réponse globale du groupe GO et cytarabine dose intermédiaire à forte est de 68% contre 45% (p=0,04) dans le groupe cytarabine plus ou moins associée à d'autres chimiothérapies intensives type anthracycline, avec un bénéfice pour les cytogénétiques favorables et intermédiaires, pas pour les cytogénétiques défavorables. La survie globale était améliorée dans le groupe GO (35 mois contre 6 mois), sauf pour les cytogénétiques défavorables. L'incidence cumulée de rechute était moindre dans le groupe GO (30 vs 64%).

3.2.4.3. Reprise de l'utilisation

Le GO peut également être une drogue intéressante chez le sujet non candidat à la chimiothérapie intensive car trop âgé ou "unfit" en première ligne⁸⁵. En effet, en comparant de façon randomisée, l'administration de GO à 6 mg/m² en monothérapie en induction, aux soins de supports, avec possibilité de poursuivre le GO en consolidation mensuel à la dose de 2 mg/m² pour 8 cures, 27% des patients étaient en réponse et il existait une amélioration de la survie globale (4,9 mois vs 3,6 mois, HR 0,69 p=0,005), avec une survie globale à 1 an de presque 25 % dans le groupe GO (contre 9,7% dans le groupe contrôle). Le bénéfice était particulièrement marqué chez les patients avec une forte expression de CD33 (>80%).

Chez l'enfant il existe également des arguments pour proposer cette drogue en rechute en monothérapie ou en association à la cytarabine avec une probabilité de survie à 3 ans à 27% contre 0% chez les patients n'en ayant pas reçu⁸⁶, et des taux de RC en cas d'association de 53%.

3.2.5. Intérêt du taux de CD33

L'un des facteurs semblant avoir un impact sur l'efficacité du GO est le taux de CD33 des blastes. En reprenant les patients de l'essai Alfa 0701⁸⁷, l'effet bénéfique du GO sur la survie sans rechute était seulement constaté chez les patients avec un CD33>70% (HR 0,47 p=

0,0016), y compris après ajustement sur la cytogénétique et le génotype. Il n'y avait cependant pas d'impact sur la survie globale ni sur la réponse.

De même en reprenant les patients de l'essai MRC AML15⁸⁸, il existait un effet bénéfique du GO sur l'incidence cumulée de rechute chez les patients avec un CD33 > 75%, sans effet sur la survie globale.

3.2.6. *Indications actuelles*

Après un retrait du marché en 2010 puis une réhabilitation, le GO est autorisé par la FDA aux États unis depuis septembre 2017 dans les indications suivantes : en rechute en monothérapie ou en association à la chimiothérapie d'induction dans les LAM de novo au diagnostic.

En France, le GO a bénéficié d'une ATU nominative à partir de janvier 2001 pour les LAM en rechute ou réfractaire ; celle-ci a été réévaluée en 2008 permettant le maintien des octrois d'ATU selon MIDAM, au regard du bénéfice retrouvé dans les essais Français. Une ATU de cohorte a été validée en 2014 à la suite de l'essai alfa 07 01 pour les LAM de novo CD33+ en association à la chimiothérapie conventionnelle par daunorubicine et cytarabine, puis l'AMM a été accordée dans cette indication en avril 2018, à l'exclusion des patients FLT3 ITD et des leucémies aiguës promyélocyaires.

Les LAM sont donc des pathologies sévères connaissant des taux de rechute de plus de 50%. Le pronostic des patients en rechute est globalement réservé avec des options thérapeutiques fondées sur la chimiothérapie intensive peu satisfaisantes, sans réel consensus. L'émergence de thérapies ciblées et notamment du GO semble avoir un intérêt dans cette indication, en particulier en association à de la chimiothérapie standard.

Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association gentuzumab ozogamycin et cytarabine chez des patients en première rechute de leucémie aiguë myéloïde, afin notamment de déterminer les sous-groupes bénéficiant le plus de cette association, et l'importance des toxicités hématologiques et extra-hématologiques.

Matériels et Méthodes

Cet essai rétrospectif observationnel a été mené à l'Hôpital Saint-Louis entre 2008 et 2018.

1. PATIENTS

Les patients inclus présentaient une leucémie aiguë myéloïde en première rechute traités par l'association du gemtuzumab ozogamycin(GO) et cytarabine.

Les patients ont été filtrés en recoupant les données des fiches de réunions de concertation pluridisciplinaires informatisées de la base de données de Saint-Louis et les données du logiciel CHIMIO avec comme critères de recherche "rechute" et "mylotarg" ou "gemtuzumab ozogamycin".

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- les patients présentant une LAM répondant aux critères OMS , en première rechute confirmée après une première rémission complète d'au moins trois mois
 - y compris les rechutes moléculaires isolées
 - y compris les rechutes extra-médullaires
- les patients ayant reçu l'association du GO et de la cytarabine entre janvier 2008 et décembre 2018 en traitement de rattrapage
 - la cytarabine pouvait être administrée sous forme de bolus à dose intermédiaire ou à forte dose, ou sous forme de perfusion continue à 200 mg/m²/jour durant 7 jours
 - l'administration de thérapies ciblées orales tel que les inhibiteurs de FLT3 était autorisée en parallèle du traitement de rattrapage

Le GO était administré hors AMM, dans le cadre de son ATU nominative.

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- les patients présentant une leucémie aiguë promyélocytaire (3), une leucémie aiguë biphénotypique (1) ou indifférenciée (1) ou un sarcome à cellule dendritique (1)
- les patients réfractaires à un premier traitement d'induction, ayant été rattrapé par le régime gemtuzumab ozogamycine(1),
- les patients ayant déjà reçu du GO en induction, notamment les patients ayant participé à l'essai alfa 07 01.

Les patients réfractaires ayant nécessité deux cures de chimiothérapie en induction pour obtenir une première rémission complète n'étaient pas exclus, de même que les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première rémission complète.

2. DONNEES RECUILLIES

2.1. MODE DE RECUEIL

Les données ont été recueillies de façon rétrospective en utilisant les dossiers patients informatisés (comptes rendus d'hospitalisation présents dans le logiciel MIDDLECARE, données de biologie retrouvées via le logiciel STARE, données pharmacologiques issues du logiciel CHIMIO). Les données des dossiers médicaux papiers étaient utilisés en complément lorsque certaines données étaient manquantes.

2.2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Ont été recueillies les données démographiques concernant l'âge et le sexe des patients, les antécédents notables, notamment oncologiques, hématologiques et hépatiques.

2.3. CARACTERISTIQUES DE LA LAM

Les données clinico-biologiques au diagnostic de la leucémie aiguë étaient extraites avec la numération au diagnostic, le pourcentage de blastes médullaires, le caractère hyperleucocytaire, la présence d'un envahissement neuro-méningée ou extra-médullaire, les caractéristiques cytogénétiques, le pourcentage de blastes médullaires CD33+ quand ils

avaient été recherchés, les caractéristiques moléculaires quand elles étaient connues avec au minimum le statut NPM1 et FLT3.

Ces mêmes données ont été extraites à la rechute.

Le type de LAM a également été recueillie selon l’OMS (de novo, induite par les traitements, associé à des signes de myélodysplasie), et les patients ont été classés selon l’ELN 2010 au diagnostic et en rechute.

2.4. DONNEES THERAPEUTIQUES

Les données concernant le schéma thérapeutique de première ligne (induction et consolidation) ont été extraites, ainsi que le recours à une éventuelle allogreffe en première rémission complète. Les données concernant le traitement de deuxième ligne ont été recueillies de façon exhaustive avec la date d’administration ainsi que les doses de chimiothérapie et de GO en induction et en consolidation si celles-ci avaient été réalisées. Les données concernant l’allogreffe de cellules souches ont été extraites avec la date, le type de conditionnement, le type de greffon et de donneur, ainsi que la présence d’une prophylaxie du syndrome d’obstruction sinusoïdale.

2.5. DONNEES DE SUIVIE ET DE REponse

Le suivi des patients a été recueilli, avec l’évaluation de la réponse à l’issue du traitement de rattrapage, la survenue d’une éventuelle deuxième rechute, la date du décès ainsi que les causes de celui-ci, et la date des dernières nouvelles avec le statut de la maladie pour les patients encore en vie.

Le délai de rechute, défini comme le délai entre la date de la première rémission complète et la date de la rechute était calculé.

2.6. DONNEES DE TOLERANCE

Les effets indésirables étaient classés par leur score de gravité selon l’échelle OMS (tableau 5). Les données de toxicités hématologiques ont été recueillies : la présence de toxicités hématologiques de grade 3-4, le délai de récupération des polynucléaires neutrophiles défini comme le délai entre l’administration du traitement et la date à laquelle les PNN étaient

supérieur à 500/mm³, le délai de récupération plaquettaire défini comme le délai entre l'administration du traitement et la date à laquelle les plaquettes étaient supérieur à 50 000/mm³ avec indépendance transfusionnelle.

Les événements infectieux ont été recensés, notamment les événements de grade 3-4, ainsi que les infections fongiques.

Les effets indésirables hépatobiliaires ont été colligés, notamment les cytolyses de grade 3-4, les ictères de grade 3-4 et la survenue d'un syndrome d'occlusion sinusoïdale. Le diagnostic de syndrome d'occlusion sinusoïdale était retenu lorsque le diagnostic avait été posé par les cliniciens en charge du patient au regard des critères cliniques, biologiques et éventuellement échographiques voire anatomopathologiques.

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GB	> 4000 /mm ³	3000-4000/mm ³	2000-3000/mm ³	1000-2000/mm ³	<1000/mm ³
PNN	>2000/mm ³	1500-2000/mm ³	1000-1500/mm ³	500-1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquettes	>100000/m ³	75000-100000/mm ³	50000-75000/mm ³	25000-50000/mm ³	<25000/mm ³
Infection	aucun signe	infection / foyer mineur	infection modérée / foyer curable	infection majeure	infection majeure avec hypotension
ASAT/ALAT	< 1,25N	1,25-2,5N	2,5-5N	5-10N	>10N
Bilirubine	< 1,25N	1,25-2,5N	2,5-5N	5-10N	>10N

Tableau 5 : Échelle OMS grades toxicités post chimiothérapie

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'EI

3. CRITERES D'EVALUATION

Les données été recueillies de janvier 2008 à Décembre 2018.

3.1. EFFICACITE

3.1.1. Critère de jugement principal : survie globale

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale, définie comme le délai entre la date d'administration de l'association GO + cytarabine et la date de décès toutes causes. Les patients vivants étaient censurés à la date des dernières nouvelles.

3.1.2. Critères de jugement secondaires : réponse et incidence cumulée de rechute

Les critères de jugement secondaires d'efficacité comprenaient le taux de deuxième réponse complète (RC2) à l'issue de l'induction, définie comme le taux de patient en rémission complète et en rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCp) ; le taux de réponse globale à l'issue de l'induction, défini comme le taux de patients en réponse complète et ceux ayant accompli une clairance blastique.

La réponse complète (RC) était définie de la façon suivante : absence de blaste circulant, absence de lésion tumorale extra-médullaire, présence de moins de 5% de blastes médullaires et récupération hématologique avec PNN > 1000/mm³ et plaquettes > 100000/mm³ lors de l'évaluation à l'issue de l'induction.

La réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RCp) était définie de la façon suivante : critère de rémission complète avec absence de récupération plaquettaire ou PNN compris entre 500 et 1000/mm³.

La clairance blastique (CB) était définie par la présence de moins de 5% de blastes médullaires, sans aucun autre critère de rémission complète, notamment pas de récupération hématologique périphérique.

L'ensemble de la RC, RCp et CB ont permis de définir la réponse globale, permettant l'administration de traitement de consolidation.

L'incidence cumulée de rechute était définie comme le taux de patients connaissant une deuxième rechute au cours du suivi après le traitement d'induction et la RC2.

3.2. TOLERANCE

Les critères de jugements de tolérance comprenaient l'analyse des toxicités hématologiques et extra-hématologiques à l'issue de l'induction et la greffe de moelle si elle avait lieu, et la mortalité non liée à la leucémie à 3 ans définie par le taux de patients décédés à 3 ans d'une autre cause que la leucémie, ainsi que le taux de décès en induction défini comme tout décès survenant avant l'évaluation médullaire ou l'administration d'un traitement de rattrapage ou de consolidation.

4. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été comparées par le test exact de Fischer. Les analyses univariées et multivariées concernant la survie (OS) et les incidences cumulées de rechute (CIR) et de mort non liée à la rechute (NRM) ont été réalisées à l'aide du modèle de Cox. Une valeur de p inférieur ou égale à 0,05 était considérée comme significative. Afin d'évaluer l'impact de l'allogreffe, un modèle de Mantel-Byar a été utilisé pour permettre de tenir compte du caractère temps-dépendant de cette variable et afin d'éviter les biais liés à l'attente de l'allogreffe. En pratique, l'ensemble des patients constitue initialement le groupe « non-allogreffe ». Le groupe « allogreffe » est progressivement implémenté des patients allogreffés à leur date d'allogreffe. Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel de statistiques STATA (version 12.0).

Résultats

1. POPULATION de l'ETUDE et TRAITEMENTS RECUS

1.1. POPULATION

1.1.1. *Au diagnostic*

Soixante-quatorze patients ont été identifiés ; un patient réfractaire, rattrapé par GO cytarabine pour obtenir la première rémission complète a été exclu ; un patient présentant un sarcome à cellule dendritique a été exclu, un patient présentant une LAM biphénotypique a été exclu. Soixante et onze patients ont finalement été inclus dans l'étude.

L'âge médian de notre population était de 45,6 ans [17-77,2], avec 43,66% d'hommes et 53,34% de femmes. Au diagnostic de la leucémie aiguë myéloïde, 61 patients présentaient une LAM de novo, et 10 patients présentaient des caractéristiques de LAM secondaire, avec 8 patients présentant un aspect morphologique évocateur de signe de dysmyélopoïèse sous-jacent, sans histoire antérieure de myélodysplasie connue, et 2 patients présentant des antécédents de traitements myélotoxiques plaçant une faveur de LAM liée au traitement.

Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires initiales sont répertoriées dans le tableau 2.

1.1.2. *Traitements en première ligne*

Les traitements de première ligne comprenaient : une induction classique type 3+7 (cytarabine daunorubicine pour 28 patients, cytarabine idarubicine pour 18 patients), ou selon l'essai alfa 9801 avec des anthracyclines forte dose et de l'IL2 recombinante (1 patient), ou selon alfa 0702 (13 patients) c'est à dire selon un schéma d' induction séquentielle, ou selon le protocole CBF2006 (5 patients : 3 patients dans le bras séquentiel, 2 patients dans le bras 3+7 standard), ou selon le protocole ELAM02 (2 patients), ou par cytarabine cerubidine (1 patient). Un patient a bénéficié de 14 cures de 5-azacytidine. 3 patients ont dû bénéficier d'une deuxième cure de chimiothérapie d'induction pour atteindre la première rémission complète. Le nombre

médian de traitement de consolidation post induction était de 3 [0-4]. 5 patients (7,04%) ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique en première rémission complète.

1.1.3. En rechute

Le délai médian de rechute était de 0,87 ans [0,3-11,7] ; 57,75% des patients étaient en rechute précoce soit un délai entre la première rémission complète et la rechute inférieur à 12 mois.

Les principales caractéristiques en rechute de ces patients sont présentées dans le tableau 6. 5 patients étaient en rechute moléculaire isolée. Le taux de CD33 sur les blastes médullaires à la rechute a pu être recueilli pour 54 patients ; son taux médian s'élevait à 87,04% [22-100] ; 47% des patients évalués avaient un taux de CD33 supérieur à 70% et 31% supérieur à 90%.

31 patients, soit 43,66% étaient porteurs de LAM CBF, 15 CBF α avec t(8,21) et 16 CBF β avec inversion du 16 au t(16;16) ; 18 (25,35%) étaient NPM1 muté. 13 (18,57%) étaient porteurs de la duplication en tandem de FLT3 ; 2(2,82%) patients portaient une mutation bi-allélique de CEBP α . 7 patients (9,86%) portaient un réarrangement de MLL, vérifié en FISH. En séparant les patients en 3 groupes pronostiques selon la classification ELN 2010, 42 (59,15%) étaient de groupe favorable, 19 de groupe intermédiaire (26,76%) et 10 (14,08%) de groupe défavorable. La comparaison des caractéristiques moléculaires des patients au diagnostic et en rechute est décrite dans le tableau 7.

11 patients présentaient des antécédents hépatobiliaires ; 13 patients présentaient des anomalies du bilan hépatobiliaire avant la première injection de GO.

Le suivi médian à la rechute était de 1,5 ans (01-10,1).

		N=71 (100%)
Sexe		
Homme		31 (43,66)
Femme		40 (56,34)
Age médian (années)		
		45,6 [17-77,2]
Classification OMS LAM		
De novo		61 (85,9)
Secondaire		10(14,1)
Therapy related		2 (2,8)
With myelodysplasia changes		8 (11,3)
Durée médiane de la RC1 (années)		
		0,87 [0,3-11,74]
Rechute précoce		
		41 (57,75)
Nécessité de 2 cures d'induction pour obtenir la RC1		
		3 (4,22)
Allogreffe en RC1		
		5 (7,04)
Rechute moléculaire		
		5 (7,04)
Taux médian de blastes médullaires (%)		
		37 [2-94]
GB médians (/mm³)		
		3700 [1150-177000]
Hyperleucocytaires		
		4 (5,63)
Hémoglobine médiane (g/dL)		
		11,9 [7-15,7]
Plaquettes médianes (/mm³)		
		59500 [6000-325000]
Envahissement neuro-méningé		
		5 (7,04)
Localisation extramédullaire		
		6 (8,45)
% médian de CD33		
		92 [22-100]

Tableau 6 : caractéristiques des patients en 1ère rechute

	Diagnostic N=71 (100%)	Rechute N=71 (100%)
Cytogénétique		
CBF	31 (43,66)	31 (43,66)
<i>t(8,21)</i>	15 (21,13)	15 (21,13)
<i>Inv16, t(16 ;16)</i>	16 (22,54)	16 (22,54)
Caryotype normal	24 (33,80)	22 (30,99)
Caryotype complexe	2 (2,82)	5 (7,04)
Monosomale	3 (4,23)	5 (7,04)
MLL réarrangé	5 (7,04)	5 (7,04)
Biologie moléculaire		
NPM1mut	18 (25,35)	18 (25,35)
<i>NPM1mut/FLT3wt</i>	12 (16,90)	10 (14,08)
<i>NPM1mut/FLT3ITD</i>	6 (8,45)	8 (11,27)
FLT3ITD	12 (16,90)	15 (21,13)
<i>NPM1mut/FLT3ITD</i>	6 (8,45)	8 (11,27)
<i>NPM1wt/FLT3ITD</i>	6 (8,45)	5 (7,04)
CEBPA double muté	2 (2,82)	2 (2,82)
IDH	5 (7,04)	5 (7,04)
IDH1 R132	3 (4,23)	3 (4,23)
IDH2 R140Q	2 (2,82)	2 (2,82)
ELN 2010		
Favorable	45 (63,38)	42 (59,15)
Intermédiaire	17 (23,94)	19 (26,76)
Défavorable	9 (12,68)	10 (14,08)

Tableau 7 : caractéristiques moléculaires au diagnostic et en rechute

1.2. TRAITEMENT DE RATRAPAGE

Les patients ont tous été traités par l'association du GO et de la cytarabine. Le délai médian entre la rechute et l'administration du traitement de rattrapage était de 11 jours [0-520] ; la patiente traitée 520 jours après le diagnostic de rechute présentait une rechute moléculaire isolée et a bénéficié d'un traitement par 5-àzacytidine avant d'être perdue de vue et d'être à nouveau prise en charge en situation de rechute cytologique.

Concernant le GO, les patients ont reçu 3 schémas différents : 57 patients ont bénéficié du schéma fractionné avec 3 injections de 3 mg/m² à J1-J3-J5 ou J1-J4-J7, 5 patients ont reçus 2

injections de 3 mg/m² à J1 et J4, dont un patient n'ayant reçu qu'une première dose, et 9 patients ont reçu une seule injection de GO à la dose de 6 mg/m² à J1.

Concernant à cytarabine, 8 patients ont bénéficié d'injections continues de cytarabine à la dose de 200 mg/m²/jour durant 7 jours. Tous les patients ayant reçu la cytarabine selon ce schéma ont reçu le GO de façon fractionné. Les 63 autres patients ont bénéficié de bolus de cytarabine biquotidiens, à dose intermédiaire pour 18 patients (1g/m² à J1-J3-J5 pour 11 patients, de J1 à J5 pour 7 patients), avec l'association du GO selon un schéma fractionné, et à forte dose pour 45 patients (2g/m² de J1-J3-J5 pour 2 patients, de J1 à J5 pour 8 patients, 3 g/m² à J1-J3-J5 pour 27 patients, et de J1 à J5 pour 8 patients), dont 9 avec l'association du GO à la dose unique de 6 mg/m², et 36 avec un schéma de GO fractionné

2. EFFICACITE

2.1. REponse

52 patients étaient en RC2 à l'issu du traitement de rattrapage, avec 28 patients en RC, 24 en RCp. A noter 3 patients présentant une clairance blastique, pour un total de 55 patients en réponse globale (Tableau 3).

Parmi les 16 patients n'étant pas en réponse à l'issu du rattrapage, 4 ont reçu un second traitement curatif : des cures de 5-azacytidine pour 2 patients, une association 5 azacytidine idarubicine pour 1 patient, et une nouvelle chimiothérapie intensive par mitoxantrone, cytarabine étoposide pour 1 patient. Un patient a été allogreffé selon un schéma séquentiel, et est actuellement toujours en rémission complète. Le seul patient ayant pu être mis en deuxième rémission complète à l'issu de ce deuxième traitement est le patient ayant reçu la chimiothérapie intensive par mitoxantrone cytarabine étoposide ; il a ensuite pu être allogreffé et est toujours en rémission complète. Les 3 patients en échec après 5-azacytidine sont décédés de progression. Parmi les 11 patients non traités après l'échec du schéma GO cytarabine, 5 patients n'étaient pas évaluables car décédés avant l'évaluation. Les 7 autres sont décédés de progression.

Les facteurs associés à l'absence de réponse globale en analyse univariée étaient un délai de rechute court (moins de 12 mois), p 0,044, un taux de CD33 < 70%, p=0,049. Le sexe (p=0,58), l'âge (p=0,164), l'antécédent d'allogreffé (p=1), la localisation extra-médullaire (p=0,123), le

groupe ELN ($p=1$), la présence d'un réarrangement de MLL ($p=0,5$), la présence d'un transcrit de fusion CBF ($p=0,775$), CBF α ($p=1$) ou CBF β ($p=1$), le schéma d'administration du GO (en bolus ou continu) ($p=1$) n'étaient pas associés à la réponse globale.

Les facteurs associés à la RC2 en analyse univariée étaient également le délai de rechute ($p=0,007$) et le taux de CD33 ($p=0,0473$), avec une tendance pour l'âge ($p=0,07$).

2.2.TRAITEMENT DE CONSOLIDATION ET INTENSIFICATION THERAPEUTIQUES

2.2.1. Chimiothérapie

Sur les 55 patients en réponse, 46(83,6%) ont bénéficié de traitements de consolidation. 42 ont reçu des bolus de cytarabine, à forte dose pour 27 patients ou à dose intermédiaire pour 15 patients. 32 (58,2%) patients ont également reçu du GO et ont donc été consolidés par l'association cytarabine et GO. Le délai médian entre la cure de rattrapage et la première cure de consolidation était de 49 jours [32-118].

Le nombre médian de consolidation était de 2 [1-7]. La dose totale médiane de GO administrée au cours de la prise en charge des patients (induction et cures de consolidation) était de 9 mg/m²[3-24], le nombre total médian de cycles comprenant du GO était de 1 [1-6] et le nombre total de bolus médians administrés de GO était de 3 [1-8].

2.2.2. Allogreffe de CSH

30 patients (54,55%) ont été allogreffés en réponse(N=55) après le rattrapage par GO cytarabine.

14 ont reçu un conditionnement myélo-ablatif, 16 un conditionnement d'intensité réduite. 10 patients avaient un donneur géno-identique (9 greffés à partir de CSP, 1 greffé à partir de moelle).

3 patients ont été greffés avec un donneur apparenté haplo-identique (1 en CSP, 2 en moelle), 14 ont été greffés avec un donneur non apparenté, 10 avec des donneurs phéno-identiques 10/10 et 4 avec un mismatch 9/10, en CSP.

3 patients ont été greffés avec des unités de sang placentaires.

Le délai médian entre la rechute et l'allogreffe était de 134 jours [30-276]. Le délai médian entre la dernière injection de GO et l'allogreffe était de 93,5 jours [38-252].

2 patients ont reçu du défibrotide prophylactique au cours de l'allogreffe. 12 patients (40%) présentaient des anomalies du bilan hépatique avant l'allogreffe. A noter que tous les patients recevaient une prophylaxie par héparine non fractionnée à dose isocoagulante, ainsi que de l'acide ursodésoxycholique, conformément aux pratiques locales.

2.2.3. Autogreffe de CSH

7 patients (23,33%) ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par autogreffe de CSP conditionnée par busulfan cyclophosphamide.

2.3. SURVIE GLOBALE

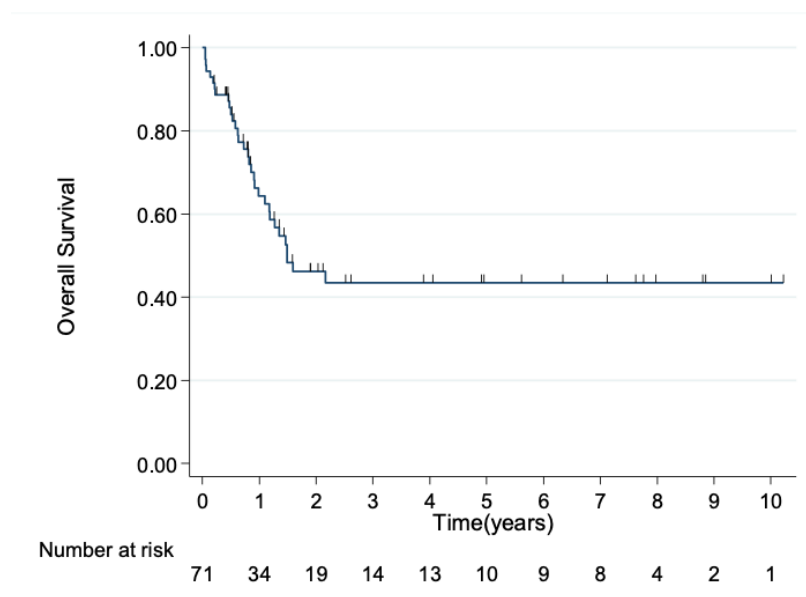


Figure 6 : survie globale (overall survival) après rattrapage par GO cytarabine

La survie médiane globale était de 19,5 mois. La survie globale à 3 ans était de 43% IC95 [30-56] (tableau 8, figure 6). Les facteurs associés en analyse univariée à la survie globale étaient le délai entre la RC1 et la rechute (HR=0,277 IC95 [0,114-0,676], p=0,005) et le groupe ELN défavorable (11,2% de survie globale à 3ans, HR=2,872 IC95 [1,230-6,707], p=0,015) (tableau 9). Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les groupes ELN favorable (49,4% de survie globale à 3 ans) et intermédiaire (52,1% de survie globale à 3 ans, HR 1,02 IC95[0,42-2,44], p=0,98, voir figure 7). En analyse multivariée, le délai entre la RC1 et la rechute étaient

associés à la survie globale de façon statistiquement significative (respectivement $p=0,002$ IC95[0,10-0,60] et $p=0,013$ IC95[1,13-2,87]) (tableau 9). Les patients NPM1 muté non FLT3 ITD n'avait pas d'avantage en survie comparativement aux autres patients à l'exclusion des CBF (Figure 8), $p=0,013$

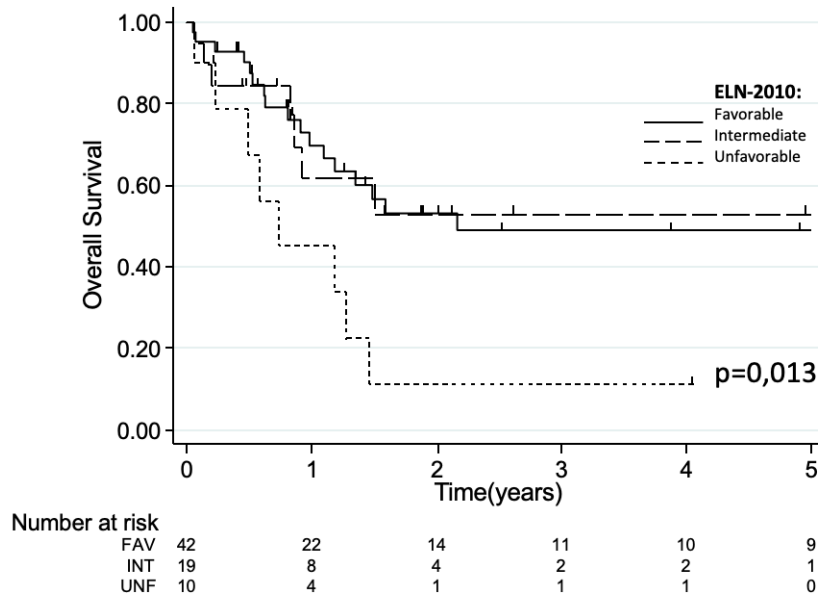


Figure 7 : survie globale (overall survival) après rattrapage par GO cytarabine, en fonction du groupe ELN à la rechute (favorable, intermédiaire, défavorable)

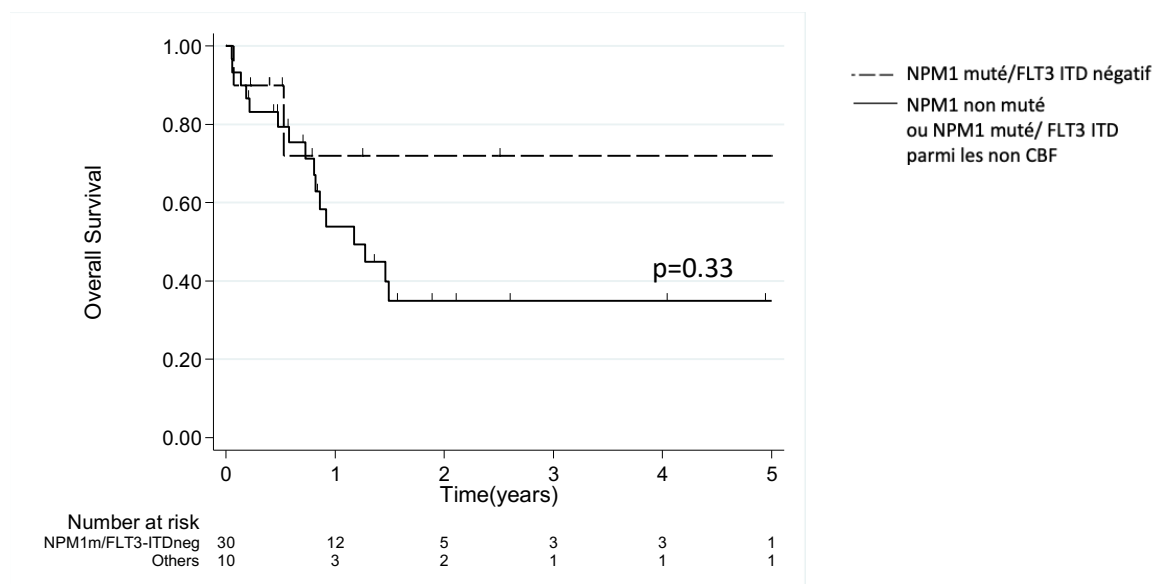


Figure 8 : survie globale (overall survival) chez les patients NPM1 m/ FLT3 wt

2.4. INCIDENCE CUMULEE DE RECHUTE

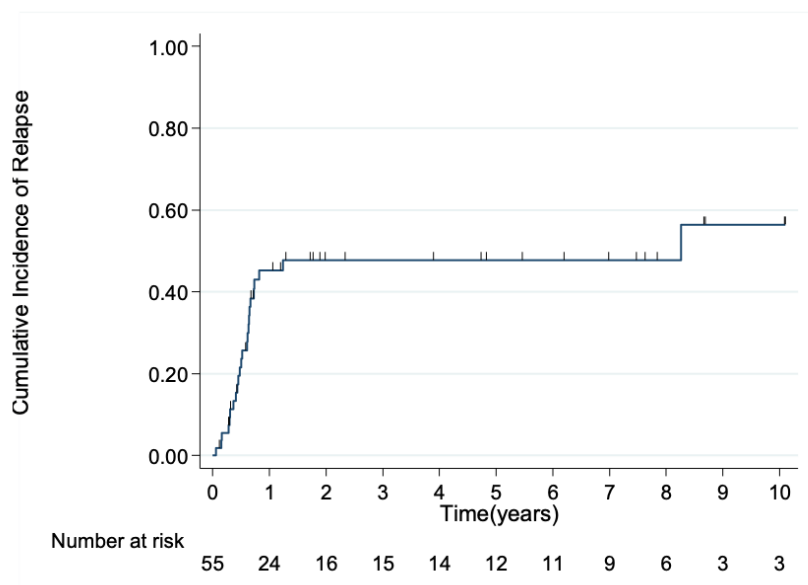


Figure 9 : incidence cumulée de rechute après rattrapage par GO cytarabine

L'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 55% IC95 [40-71](figure 9 ;tableau 8); les facteurs associés à l'ICR en analyse univariée étaient le délai entre la RC1 et la rechute de plus de 12 mois (HR=0,212 p=0,002, IC95 [0,078-0,572])(figure 10B), le groupe ELN défavorable (incidence cumulée de rechute à 3 ans de 76%, contre 49% dans le groupe favorable et 54% dans le groupe intermédiaire, HR=2,697 p=0,048 IC95 [1,010-7,202])(figure 10A), l'administration de la cytarabine en bolus (HR=0,359 p=0,032 IC95 [0,140-0,917])(Tableau 9). Le sexe (HR=1,619 p=0,269), l'âge (HR=1,002 p=0,867), la réalisation d'une allogreffe en RC1 (HR=0,351 p=0,306), les mutations CBF (HR=0,931 p=0,861), CBF α (HR=0,555 p=0,284), CBF β (HR=1,474 p=0,371), les doses de GO, le taux de CD33 (HR=1,009 p=0,599), la localisation extra-médullaire (HR=0,666 p=0,692) n'étaient pas associés à l'ICR.

En analyse multivariée, ces trois facteurs étaient associés à l'ICR (Tableau 9).

Parmi les patients ne présentant pas de transcrite de fusion CBF, Les patients présentant une mutation NPM1 sans FLT3 ITD avait une incidence cumulée de rechute moindre par rapport aux autres patients(p=0,002) (figure 11)

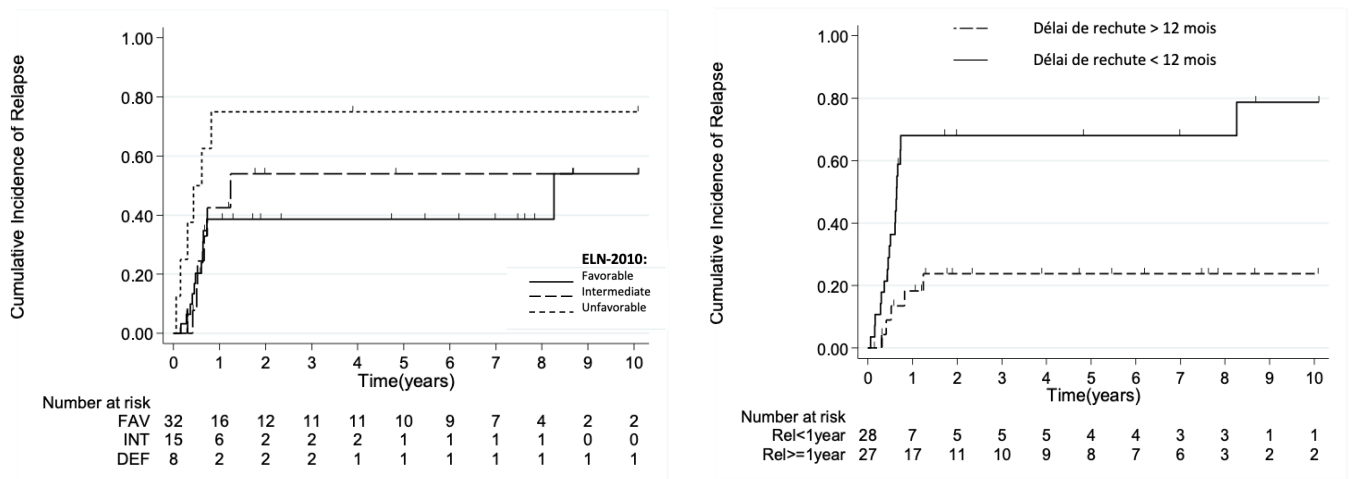


Figure 10A : incidence cumulée de rechute (cumulative incidence of relapse en fonction du groupe ELN ; 10B : incidence cumulée de rechute en fonction du délai de rechute

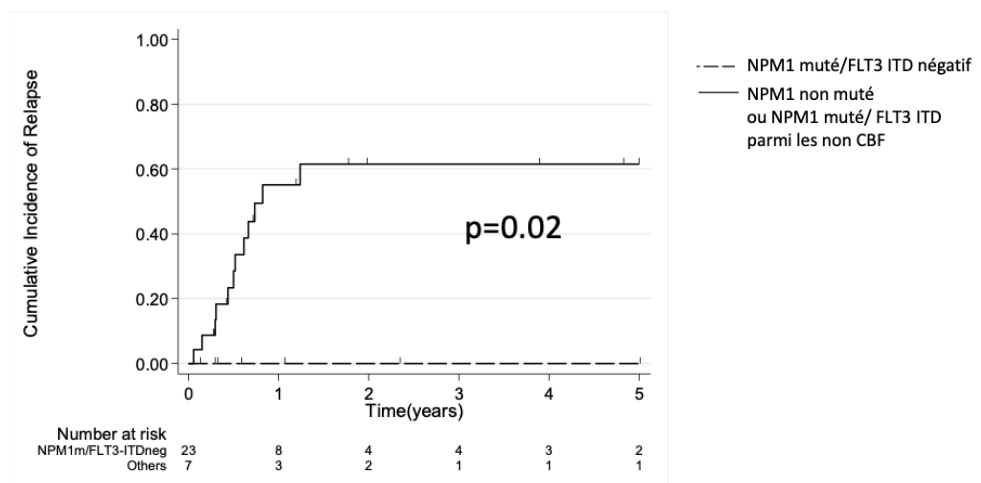


Figure 11 : incidence cumulée de rechute (cumulative incidence of relapse) des patients NPM1m/FLT3 ITD négatif parmi les patients non CBF

Événements	N = 71 (100%)	% à 3 ans [IC95]
Réponse globale (N=71)	55 (77,46)	
RC2	52 (71,83)	
RC	28 (39,44)	
RCp	24 (33,80)	
CB	3 (4,23)	
2^{ème} Rechute (N=55)		
Incidence cumulée de rechute	23 (41,82)	55 [40-71]
Décès toutes causes (N=71)	32 (45,07)	
<i>Décès lié à la maladie</i>	26 (36,62)	
<i>Décès non lié à la maladie</i>	6 (8,45)	
<i>Décès précoce</i>	5 (7,04)	
Survie globale	39(54,93)	43 [30-56]

Tableau 8 : événements associées au traitement de rattrapage par GO cytarabine (RC2 : 2^{ème} rémission complète, RC : rémission complète, RCp : rémission complète avec récupération hématologique partielle, CB : clairance blastique)

	Réponse globale				Incidence cumulée de rechute			
	univariée		multivariée		univariée		multivariée	
	HR	IC95	HR	IC95	HR	IC95	HR	IC95
Délai de rechute > 12 mois	0,277	[0,11-0,68] p=0,005	0,246	[0,10-0,60] p=0,002	0,212	[0,08-0,6] p=0,002	0,122	[0,04-0,37] p<0,001
Groupe ELN défavorable	2,872	[1,23-6,71] p=0,015	1,801	[1,12-2,87] p=0,013	2,697	[1,01-7,2] p=0,048	5,712	[1,94-16,8] p=0,002
Cytarabine en bolus		NS		NS	0,359	[0,14-0,92] p=0,032	0,199	[0,06-0,60] p= 0,004

Tableau 9 : facteurs associés à la survie globale et à l'incidence cumulée de rechute en analyse univariée et multivariée.

La réalisation d'une allogreffe de CSH chez les patients en RC2(N=55) n'était pas associée à une amélioration de la survie globale(p=0,12) ou à une diminution de l'incidence cumulée de rechute(p=0,88) (figure 12)

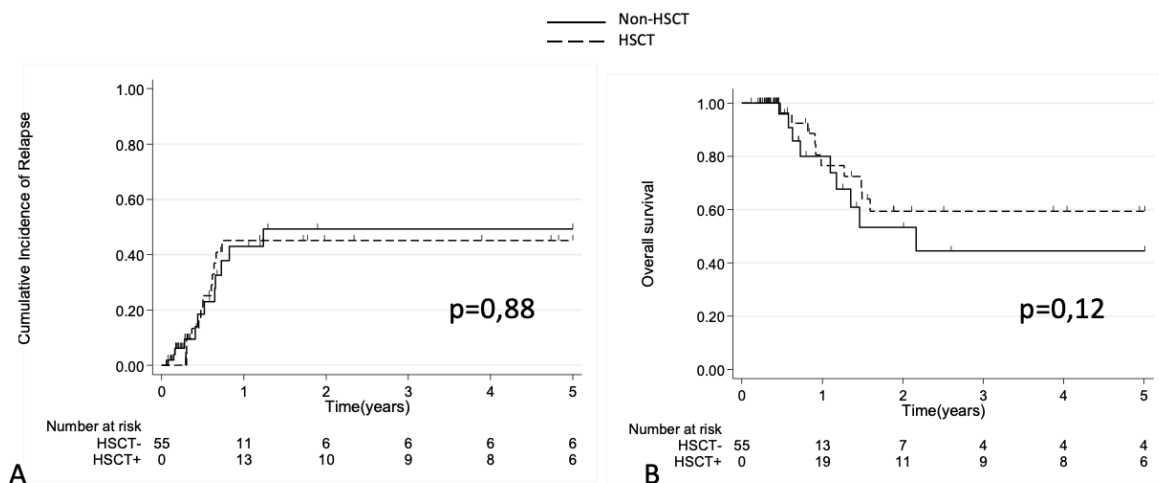


Figure 12A : incidence cumulée de rechute chez les patients en RC2 en fonction de la réalisation d'une allogreffe de CSH ; 12B : survie globale chez les patients en RC2 en fonction de la réalisation d'une allogreffe de CSH (HSCT : allogreffe de CSH)

3. TOXICITES

Les toxicités sont résumées dans le tableau 10.

3.1. HEMATOLOGIQUES

Tous les patients ont présenté des toxicités hématologiques de grade 4 ; le délai médian de récupération en PNN était de 29 jours [19-non atteint] et le délai médian de récupération plaquettaire était de 45 jours [22-non atteint].

3.2. EXTRA-HEMATOLOGIQUES

3.2.1. Allergiques

Un patient a présenté une réaction immédiate de grade 3-4 à la perfusion de GO.

3.2.2. Infectieuses

36 (50,7%) patients ont présenté des complications infectieuses à type de neutropénie fébrile de grade 3-4 au décours immédiat du traitement de rattrapage, dont 10 de grade 4 comprenant 1 décès de choc septique.

11 (14,08%) patients ont présenté une infection fongique invasive.

3.2.3. Hépatobiliaires

3.2.3.1. Biologiques

53 patients (74,6%) des patients présentaient des anomalies du bilan hépatique (cytolyse et/ou ictère à bilirubine conjuguée) au décours du traitement de rattrapage.

16 (22,54%) patients ont présenté une cytolyse hépatique de grade 3-4 et 3 patients (4,23%) un ictère de grade 3-4.

3.2.3.2. MVO

Au total, 10 patients sur 71 (14,1%) ont présenté un syndrome d'occlusion sinusoidale ; le délai médian de survenue par rapport à la première injection de GO était de 19 jours [8-131]. Le diagnostic était posé sur le tableau clinico-biologique ainsi que les données de l'échographie hépatique associée au doppler dans 8 cas sur 10, et 2 patients ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire, avec mesure des pressions, confirmant le diagnostic.

6 patients ont présenté un syndrome d'occlusion sinusoidale au décours immédiat du traitement de rattrapage par GO cytarabine. Un patient a présenté le tableau au décours de la première consolidation comprenant du GO (à J10), ce patient ayant présenté une thrombopénie réfractaire au cours de l'induction, sans anomalie particulière du bilan hépatique ni signe clinique de MVO. Les 3 autres patients ont présenté une MVO après la greffe (2 au décours de l'allogreffe, 1 au décours de l'autogreffe) ; le délai médian de survenue après l'allogreffe était de 16 jours [13-24].

2 patients sont décédés des suites de la MVO : le premier dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire brutale avec encéphalopathie hépatique, coma et défaillance multi-viscérale, le second dans un tableau hémorragique liée à l'insuffisance hépatocellulaire et à la défaillance multi-viscérale.

Il n'existait pas d'association en analyse univariée entre la survenue d'un syndrome d'occlusion sinusoidale et l'existence d'antécédents hépatobiliaires, l'existence d'anomalies du bilan hépatique avant la première injection de GO ou avant l'allogreffe, la dose de GO, l'utilisation

de GO fractionné par rapport à non fractionné, l'antécédent d'allogreffe en 1ère rémission complète.

3.2.4. Toxicités post allogreffe

Au décours de l'allogreffe, tous les patients ont présenté des toxicités hématologiques de grade 4 ; le délai médian de récupération des PNN étaient de 17 jours [10-37] et de 17 jours [8-240] pour les plaquettes.

15 patients (46,9%) ont présenté une infection de grade 3-4 ; 16 patients ont présenté des signes de GVH aiguë dont 1 GVH aiguë hépatique.

4 patients ont présenté une cytolysse de grade 3-4 ; 2 patients ont présenté une maladie veno-occlusives. Ces toxicités sont résumées dans le tableau 10.

3.2.5. Décès précoce et mortalité non liée à la leucémie

5 patients sont décédés au décours immédiat du traitement de rattrapage, avant l'évaluation de la maladie : 2 de MVO, 2 d'hémorragie intracrânienne, 1 de choc septique.

1 autre patient est décédé dans les 3 ans suivant le rattrapage, d'infection fongique invasive aspergillaire, en dehors de toute situation de rechute.

La mortalité non liée à la rechute à 3 ans était de 12% IC 95 [6-23] (figure 13).

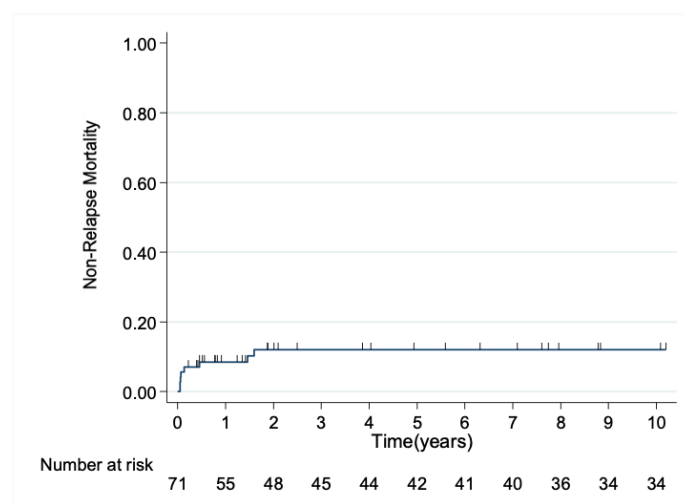


Figure 13 : mortalité non liée à la rechute

	Total	Grade 3-4
Toxicités hématologiques post induction N=71 (100%)		
PNN <i>Temps médian de récupération (jours)</i>	71 (100)	71 (100) 29 [19-NR]
Plaquettes <i>Temps médian de récupération (jours)</i>	71 (100)	71 (100) 45 [22-NR]
Toxicités extra hématologiques post induction N=71 (100%)		
Allergie		1 (1,41)
Infection	67 (94,37)	36 (50,71)
Fongique	11 (14,08)	
Hépatobiliaire		
Cytolyse	52 (73,24)	16 (22,54)
Ictère	7 (9,86)	3 (4,23)
MVO	6 (8,45)	3 (4,23)
Toxicités post greffe N=38 (%)		
Hématologique		
PNN <i>Temps médian de récupération (jours)</i>	32 (45,07) 17 [10-37]	32 (45,07) 32 (45,07)
Plaquettes <i>Temps médian de récupération (jours)</i>	32 (45,07) 17 [8-240]	
Infection	31 (96,88)	12 (37,5)
Hépatobiliaire		
Cytolyse	24 (63,16)	4 (10,53)
Ictère	4 (10,53)	0
MVO	3 (4,23)	0
GVH aiguë (N = 32)	16 (50)	
GVH aiguë hépatique	1 (3,13)	

Tableau 10 : toxicités après traitement de rattrapage et après greffe de cellules souches
hématopoïétique

4. RECHUTE MOLECULAIRE

5 patients (7%) ont été traités par l'association GO cytarabine en situation de rechute moléculaire isolée, 3 ayant une LAM CBF (2 t(8 ;21), 1 inv16) et 2 patients porteurs de mutations de NPM1. Les 5 patients étaient en réponse à l'issue de l'induction avec 2 RC, 2 RCp et une clairance blastique ; les réponses moléculaires étaient satisfaisantes avec une diminution de plus de 4 log, sauf pour un patient. Le patient ayant une moelle pauvre sans excès de blaste à l'issue de l'induction avait obtenu une MRD médullaire négative. Trois patients ont bénéficié de consolidations, dont un par 4 cures de GO 3 mg/m² en monothérapie. 3 patients ont été intensifié par greffe de cellules souches : 2 allogreffes de CSP et une autogreffe. Aucun patient n'a rechuté durant le suivi médian de 428 jours chez ces 5 patients (Tableau 11)

Concernant la toxicité, les toxicités hématologiques étaient comparables au reste de notre groupe avec des toxicités de grade 4 constantes et des médianes de récupération comparables (pour les PNN 25 jours contre 29 jours, p=0,64 et pour les plaquettes 60 jours contre 44 jours, p=0,64). Un patient a présenté une MVO non sévère au décours immédiat de l'autogreffe de CSP. Un patient est décédé 120 jours après l'administration du rattrapage, au cours de sa première cure de consolidation par cytarabine à dose intermédiaire, d'aspergillose pulmonaire invasive ; ce patient âgé de 67 ans au diagnostic de rechute n'était pas en situation de deuxième rechute au moment du décès.

Patients	8	12	45	57	69
<i>Marqueur</i>	AML1 ETO	NPM1	AML1 ETO	CBFb MYH11	NPM1
<i>Réponse</i>	RC	CB	RC	RCp	RCp
<i>MRD1 MO</i>	log réduction – 4,08	négative	log réduction – 2,04	log réduction – 4,20	négative
<i>MRD1 sang</i>	négative		log réduction – 1,87	négative	négative
<i>Consolidations</i>	+		+	+	+
<i>MRD2 MO</i>	négative				
<i>MRD2 sang</i>	négative				
<i>Allogreffe CSH</i>	+	+			
<i>Autogreffe CSH</i>	+				
<i>MRD post greffe MO</i>	négative		négative		
<i>MRD post greffe sang</i>		négative			
<i>Rechute</i>	-	-	-	-	-
<i>Décès</i>	-	-	-	+	-

Tableau 11 : événements chez les patients en rechute moléculaire après le traitement de rattrapage par GO cytarabine (MRD1 : MRD après le rattrapage ; MRD2 : MRD après la première consolidation ; MO : moelle osseuse)

Discussion

1. RESULTATS DE NOTRE ETUDE ET VALIDITE EXTERNE

Au total, notre étude semble être en faveur d'une efficacité du GO associé à la cytarabine en bolus chez les patients en première rechute de LAM porteurs de facteurs de bon pronostic c'est à dire jeune, en rechute tardive (>12 mois), de groupe pronostique ELN favorable ou intermédiaire.

Les points forts de notre essai sont la taille de notre cohorte de patients (71) ayant été rattrapés par l'association GO cytarabine, ainsi que l'exhaustivité de notre recueil de données, notamment concernant les anomalies moléculaires.

Les points faibles sont le caractère rétrospectif et monocentrique, ainsi que le biais de sélection de notre population avec, indépendamment de nos critères d'inclusion et d'exclusion, une exclusion des patients de mauvais pronostic par les cliniciens lors du choix du traitement de rattrapage. La durée de notre recueil, s'étalant de 2008 à 2018 était également un point faible ; cette large durée a induit une hétérogénéité au niveau des schémas de rattrapage, notamment au niveau du schéma d'administration du GO (tantôt 6 mg/m² en une injection pour les patients les plus anciens puis fractionné pour les patients les plus récents), s'expliquant par l'enrichissement de la littérature au sujet du maniement du GO. L'absence de groupe contrôle était également une faiblesse de notre essai rendant l'interprétation des résultats du GO peu évidents : en effet, les patients semblant bénéficier du GO sont également ceux répondant le mieux à la chimiothérapie standard en rechute.

1.1. EFFICACITE

1.1.1. Efficacité globale

Notre essai montre donc un intérêt de l'association gemtuzumab ozogamycin cytarabine en première rechute de LAM avec des taux de réponse de 71,83% dont 39,44% de RC, une incidence cumulée de rechute à 3 ans de 55% et une survie globale à 3 ans de 43%.

Ces taux de réponse et de survie sont globalement plus élevés que dans les autres essais en rechute, où ils ne dépassent pas les 20% pour la cytarabine seule et oscillent entre 40 et 55% pour les schémas de polychimiothérapie (combinaison cytarabine et autre drogue, FLAG IDA^{34,35,38}). Cette différence peut s'expliquer par l'efficacité de l'association GO et cytarabine, en particulier dans les groupes favorable et intermédiaire. En effet, ces résultats sont comparables à ceux de l'essai CBF en rechute⁸³, où le taux de réponse était de 88% dans le groupe GO et cytarabine, comparable au groupe contrôle cytarabine, la survie sans maladie à 5 ans de 68% et la survie globale de 65%, avec une supériorité dans le groupe GO.

L'essai de Pilorge et al⁸⁹ utilisait également la même combinaison GO fractionné cytarabine continue 200 mg/m²/jour sept jours chez des patients en rechute de plus de 55 ans. Les résultats retrouvés sont relativement similaires avec des taux de réponse globale de 75% dont 66,6% de RC, et une excellente survie globale médiane de 34 mois, pour une survie globale à 2 ans de 51% et une réponse sans rechute à 2 ans de 51%. De même que notre étude, cet essai rétrospectif monocentrique avait inclus des patients en rechute de particulièrement bon pronostic (« fit », très peu de cytogénétique défavorable, délai médian de rechute de 16 mois).

Il existe néanmoins un certain nombre de biais à notre essai avec notamment une population très sélectionnée. En effet la population de notre étude a un âge médian (45,56 ans) relativement bas comparativement aux autres essais, et donc moins représentatif qu'une population tout venant de LAM en rechute. Par ailleurs, la proportion de patients de groupe pronostique favorable représente quasiment les deux tiers des effectifs avec 44% de LAM CBF, et très peu de patients présentant des LAM secondaires ou à caryotype complexe ou monosomal, particulièrement chimio-résistant en rechute⁴⁹. Le GO semble avoir peu d'intérêt chez ces patient en première ligne comme en rechute⁶³. Enfin les patients réfractaires avaient été exclus (1 patient), et quasiment la moitié des patients présentaient une rechute tardive, de meilleur pronostic⁴⁹.

La population de notre étude est donc constituée en grande partie de patients de bon pronostic⁴⁹ en rechute, et susceptible de bénéficier du GO^{63,84,83}. Ce biais de sélection s'explique en grande partie par l'aspect rétrospectif et monocentrique de notre essai. En effet cette attitude de traitement de rechute par l'association cytarabine et GO a été adoptée dans le centre au regard des résultats de la littérature et notamment de l'essai CBF en rechute⁸³ démontrant une efficacité

sur la DFS du régime cytarabine et GO comparativement à la cytarabine. Cette décision thérapeutique s'est appuyée sur les essais retrouvant un avantage du GO en association à la chimiothérapie en induction dans les groupes favorable et intermédiaire. Le bien-fondé de cette attitude est confirmé par les résultats de notre étude, la survie globale à 3 ans des patients de groupes favorable et intermédiaire étant significativement meilleure (respectivement 49% et 52%) que celle du groupe défavorable (11%) de même que l'incidence cumulée de rechute à 3 ans (respectivement 49%, 54% et 76%).

1.1.2. Efficacité dans les sous-groupes des LAM CBF et NPM1 muté

Si l'on regarde plus précisément le devenir des patients ayant une LAM CBF, notre essai ne retrouve pas de différence sur la réponse, sur la survie et sur l'incidence de rechute des CBF comparativement aux autres patients, contrairement aux données de Hospital et al⁸³ retrouvant une augmentation de la DFS des patients CBF en rechute traité par GO et cytarabine comparativement à la chimiothérapie standard. De même au sein des CBF, les taux de réponses et de survie des t(8;21) et des inv16 sont similaires, contrairement aux résultats retrouvés par Schlenk et al⁹⁰ chez qui les patients CBF α obtenaient des taux de RC2 plus faibles que les patients CBF β après traitement intensif en rechute (33% vs 78% $p < 0,001$), ainsi qu'une survie globale diminuée ($p=0,001$). Le bénéfice de l'association GO cytarabine en rechute était particulièrement marqué chez les CBF α dans l'essai d'Hospital et al⁸³, avec en revanche un bénéfice de l'allogreffe sur la DFS chez les CBF β mais pas chez les CBF α . Le GO paraissait dans cet essai particulièrement intéressant pour les CBF, étant un facteur associé à un allongement de la survie sans maladie et de la survie globale, tout particulièrement chez les CBF α avec de meilleur taux de RC2 chez ces patients. Il n'existe pas de différence de survie globale et de survie sans rechute entre CBF β et CBF α dans notre étude.

Concernant les patients présentant des mutations de NPM1 sans duplication en tandem de FLT3(groupe ELN 2010 favorable), notre étude retrouve une incidence cumulée de rechute moindre chez ces patients comparativement aux autres patients de groupe intermédiaire et défavorable (exclusion des LAM CBF) : 0% de rechute à 3 ans contre 61%, $p=0,002$. Ce résultat rejoint les résultats retrouvés par Chevallier et Al⁹¹, analysant l'impact des mutations NPM1 et de FLT3 au sein des LAM à caryotype normale rattrapée par MIDAM. Le statut

NPM1muté/FLT3- était associé à une meilleure survie à long terme($p=0,026$) ; la présence de FLT3 ITD était, elle, associée à une survie globale et une survie sans progression diminuées.

1.1.3. Facteurs pronostics

La survie globale semble plus élevée que dans la plupart des essais de rechute : 19,4 mois de survie globale médiane dans notre essai, avec 43% de survie globale à 3 ans, contre 4 à 6 mois de survie globale et 5 à 20% des survie à long terme dans les essais utilisant la cytarabine +/- d'autres drogues comme la clofarabine ou la vosaroxin^{48,41,35,34}. Nos patients sont cependant extrêmement sélectionnés, avec de fort taux de RC2 et capables de recevoir une allogreffe en RC2. L'essai IDA FLAG³⁸ en rechute retrouvait une survie médiane relativement comparable (survie globale médiane de 15 mois) avec d'importantes toxicités.

Les facteurs pronostiques associés à la RC2 et à la survie globale sont classiques (délai de RC1 de 12 mois, âge, groupe ELN)^{49,92}.

Notre essai retrouve cependant deux facteurs plus spécifiques du régime de chimiothérapie choisi. D'une part le taux de CD33 sur la RC2, cohérent avec les essais de première ligne alfa 0701 et MRC AML15 chez qui un CD33>70%⁸⁷, 75%⁸⁸, ou 80%⁹³ était associé à de plus haut taux de réponse à la combinaison GO chimiothérapie. Cet intérêt d'un fort taux de CD33 peut s'expliquer par son lien avec la densité de l'antigène CD33 à la surface des cellules blastiques. En effet, la densité en CD33 et la saturation en anticorps des récepteurs à la surface des blastes semblent corrélés à la sensibilité au GO⁵², même si les résultats en ce sens sont contradictoires⁹⁴. L'impact de la sensibilité à la calichéamycine des blastes est probablement plus importante sur l'efficacité. L'impact du taux de CD33 n'est cependant pas retrouvé sur la survie globale ou sur l'incidence de rechute. A noter que le recueil du taux de CD33 n'est cependant pas exhaustif dans notre essai, le phénotypage des blastes, n'étant pas demandé de manière systématique à la rechute, en particulier dans la première partie de la durée de notre essai.

1.1.4. Dose de cytarabine

Par ailleurs, il existe un intérêt sur l'incidence de la rechute du mode d'administration de la cytarabine par bolus par rapport à l'administration continue (68% à 3 ans contre 43%). L'administration en bolus permettait la délivrance d'une dose médiane plus importante que

l'administration continue (dose médiane de 13 g/m² durant le rattrapage contre 1,4 g/m²). Plusieurs essais ont évalué l'intérêt de l'association cytarabine GO en rechute, utilisant le schéma continu seul⁸⁹ ou en association à d'autres drogues^{60,78,62}. Seul l'essai de Hospital et al⁸³ utilisait un schéma de cytarabine forte dose ou dose intermédiaire en bolus. L'aspect rétrospectif de beaucoup d'essais, les schémas d'administration qui diffèrent et les critères d'inclusion qui ne sont pas homogènes rendent cette comparaison difficile. En première ligne, les essais ne sont pas concordants concernant l'intérêt de la cytarabine forte dose contre dose intermédiaire, ni concernant l'intérêt de consolidation par cytarabine forte dose seule ou par polychimiothérapie avec cytarabine en continue. Notre cohorte est malheureusement de petite taille et le nombre de patients ayant reçu la cytarabine en continu restreint, rendant l'analyse des données difficile. L'intérêt de ce mode d'administration est à évaluer de façon prospective.

1.1.5. Impact de l'allogreffe

Concernant l'intérêt de la greffe, nos résultats sont plutôt discordants avec les résultats de la plupart des autres études retrouvant un bénéfice sur la survie globale et sur le risque de rechute de l'allogreffe dans les situations de rechute, en particulier après deuxième rémission complète⁹⁶. Hospital et al⁸³ retrouvaient que l'allogreffe permettait un allongement de la survie sans maladie à 5 ans, en particulier chez les CBF β en rechute, indépendamment de la chimiothérapie de "bridge". Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour les CBF α lorsque les analyses en sous-groupes étaient effectuées. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre essai, où l'allogreffe n'impactait pas la survie globale et le risque de rechute, quel que soit le groupe pronostique. Dans l'essai du GOELAMS⁶⁰, les patients des groupes favorable et intermédiaire bénéficiaient du traitement par GO avec 72 et 74% de réponse, contre 44 dans le groupe défavorable. En revanche, la survie post allogreffe était quasiment similaire dans les trois groupes, allant dans le sens de notre étude.

1.2. TOLERANCE

1.2.1. Hématologique

La toxicité hématologique était relativement importante avec des temps de récupération plutôt long comparativement aux autres essais associant GO et chimiothérapie et les autres

essais en rechute. Le temps médian de récupération des PNN dans notre essai était de 29 jours et le temps médian de récupération plaquettaire de 49 jours, contre respectivement 21-23 jours et 23-25 jours dans les essais combinant GO, daunorubicine et cytarabine en première ligne^{79,71}, et respectivement 30 jours et 32 jours dans les essais en rechute combinant GO, daunorubicine et cytarabine⁷⁸. Cette toxicité hématologique s'explique en grande partie par l'expression du CD33 sur les progéniteurs myéloïdes, même si les cellules souches hématopoïétiques n'expriment pas le CD33^{56,97}.

Le temps de récupération plaquettaire était particulièrement long ; cela est décrit dans l'utilisation du GO, les précurseurs plaquettaire pouvant exprimer le CD33, en faisant une cible du GO. Ce long délai de récupération plaquettaire dans notre essai peut aussi s'expliquer par un biais lié au recueil rétrospectif ; en effet, le monitoring des hémogrammes était quasiment quotidien jusqu'à la sortie d'hospitalisation des patients, mais les patients étaient souvent amenés à sortir avant la récupération plaquettaire, dès l'indépendance transfusionnelle, voire avant, en bénéficiant d'un suivi en ville, non répertorié dans leur dossier ; le seul point était alors le jour de l'évaluation médullaire ou du début de la consolidation, allongeant probablement le délai de récupération de manière artificielle.

1.2.2. Extra-hématologique

Concernant la toxicité hépatobiliaire, un taux important de toxicités de grade 3-4 est relevé.

6 MVO (8,45%) sont recensées au cours du traitement de rattrapage dont 2 fatales. Ce taux est relativement similaire au taux retrouvé dans les essais de GO en première ligne associé à la chimiothérapie^{71,64} et dans les essais du GO en rechute^{59,89,95}. Plusieurs biais peuvent exister dans notre recueil : n'ont été colligés comme MVO que les patients dont le diagnostic avait été formellement posé par les cliniciens, donc ce chiffre peut être sous-estimé. Les critères diagnostiques (en général clinique, biologique, échographique) étaient hétérogènes et parfois peu détaillés, de même que les critères de sévérité. Ceci est dû au mode de recueil rétrospectif. 1 patient a présenté une MVO au décours de la première consolidation, sans signe de sévérité, et 3 autres patients ont présenté une MVO au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Concernant les facteurs associés à la survenue d'une MVO, ni le schéma d'administration (fractionné vs 6 mg/m²), ni la dose cumulée totale ou le nombre de cycle du GO n'ont d'impact. Ces résultats sont différents de ceux de la littérature^{73,77,93,90, 80}, montrant une forte association entre incidence de MVO et utilisation de fortes doses de GO non fractionné (6mg/m²). L'impact de la dose de GO sur la MVO n'a pu être montré dans notre essai probablement du fait d'un faible nombre de patients recevant le schéma 6 mg/m². De même, dans notre étude, les antécédents hépatobiliaires, les perturbations du bilan hépatique avant administration du GO ou avant réalisation de l'allogreffe n'avaient pas d'impact sur la survenue de la MVO, à l'instar des résultats des registres de pharmaco-vigilance⁷³. L'impact de la réalisation d'une allogreffe en RC1 n'a pu être mesuré (trop peu d'événement), mais elle était décrite dans les registres de pharmacovigilance comme associée à une augmentation de l'incidence de la MVO (37%),⁷³. De même le délai entre la dernière injection de GO et la réalisation de l'allogreffe en RC2 n'a pu être analysé, mais un délai de moins de trois mois semblait associé à plus de MVO dans certains essais, en particulier lorsque celui-ci était administré à la dose de 9mg/m² J1-J15⁷². D'autres essais ne retrouvent cependant pas ces résultats⁷⁶, notamment lorsque le GO est utilisé à plus faible dose ou de manière fractionnée. A noter que les patients de l'alfa 07 01⁷¹ ne pouvaient bénéficier d'une allogreffe moins de 2 mois après la dernière injection de GO.

La présence d'antécédents hépatobiliaires, d'anomalie du bilan hépatique, ou l'antécédent d'allogreffe de CSH étaient associées à la survenue de MVO dans d'autres essais. L'absence d'association dans notre essai peut s'expliquer par un manque de puissance du fait d'un faible nombre de patients, et un faible nombre de patients présentant une MVO.

1.3. RECHUTE MOLECULAIRE

Concernant les 5 patients traités pour une rechute moléculaire isolée, l'association cytarabine GO permet une réponse moléculaire profonde, particulièrement chez les patients NPM1, comme décrit par Chevallier et al⁹¹. 3 patients ont bénéficié d'une greffe de CSP et aucun des patients ne rechutaient durant le suivi (durée médiane du suivi 450 jours). La toxicité chez ces patients est comparable dans notre essai à celle subie par le reste des patients, notamment la toxicité hématologique et hépatobiliaire avec un seul patient présentant une MVO. Cette approche de traitement préemptif de la rechute sur la seule rechute moléculaire semble intéressante devant la survie (4/5 patients à 3 ans) et l'incidence de rechute (0/5 patients

à 3 ans) de ces patients dans notre essai même si notre série de patients est trop petite pour pouvoir en tirer une conclusion.

Quelques essais ont analysé l'intérêt du traitement par 5-azacytidine lors d'une ré-ascension de la MRD NPM1 > 1% après allogreffe⁹⁸ ou après consolidation⁹⁹, avec des résultats encourageants. Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucun essai randomisé bien conduit permettant de recommander un traitement adapté à la cinétique de la MRD, notamment en traitement préemptif de la rechute en cas de rechute moléculaire isolée ou de décroissance insuffisante de la MRD.

Dans notre essai, l'utilisation du GO associé à la cytarabine reste toxique avec un décès non lié à la maladie (infection fongique invasive). Des essais prospectifs de plus grandes ampleurs sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt du traitement préemptif et notamment du GO dans cette indication.

Devant les résultats encourageants de notre étude et ces biais, un essai prospectif semble nécessaire pour évaluer la place du GO associé à la cytarabine en rechute (cytologique et moléculaire).

De nombreuses hypothèses sont émises et de nombreux travaux cherchent également à améliorer cette stratégie de thérapie ciblée visant le CD33 dans la leucémie aiguë myéloïde.

2. AMELIORATION DE LA STRATEGIE CIBLANT LE CD33

2.1. HYPOTHESES DE MECANISMES LIEES A L'EFFICACITE DU GO (figure 14)

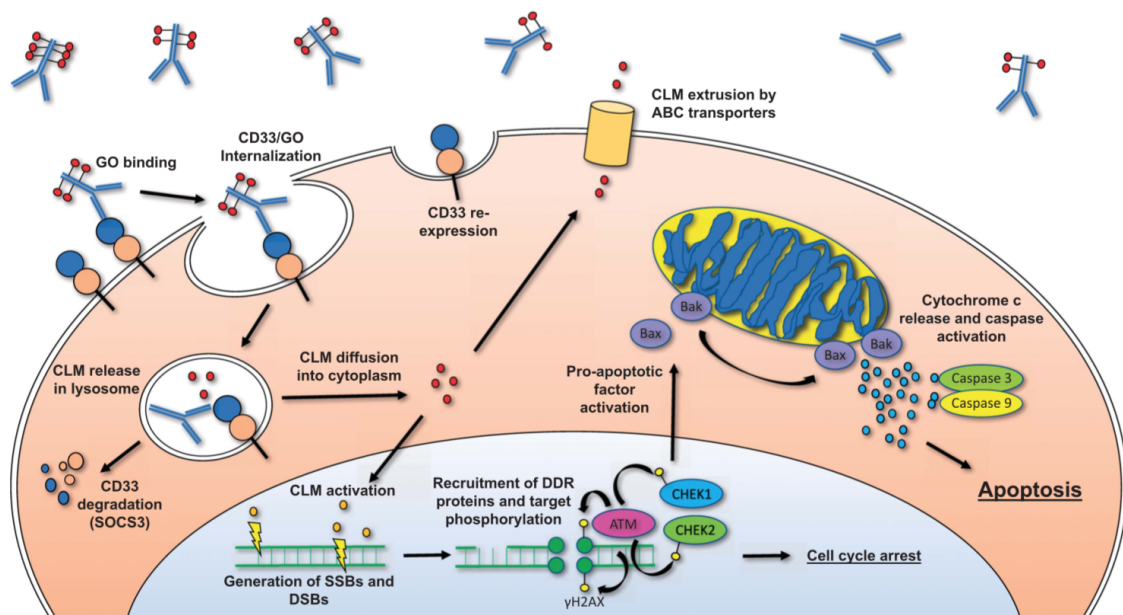


Figure 14 : Hypothèses sur l'efficacité et les mécanismes de résistance au GO : internalisation, métabolisme et efflux du GO (figure issue de « *Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia* », Godwin et al, leukemia 2016⁵²)

Un des problèmes du GO soulevé par notre étude est son absence de bénéfice sur les patients de pronostic défavorable, en particulier les LAM à cytogénétique défavorable et en rechute précoce, et l'impact du taux de CD33 sur son efficacité. Plusieurs hypothèses de mécanisme prédictif de son efficacité sont émises. Celle-ci est liée en grande partie à la concentration cellulaire de dérivé actif de calichéamicine et à la sensibilité des cellules aux dommages de l'ADN.

Son absence d'efficacité chez certains patients peut s'expliquer par un faible taux de CD33, corrélé à une diminution de densité de CD33 à la surface des cellules leucémiques même si les études in vitro ne montrent pas de corrélation entre densité de CD33 à la surface cellulaire et efficacité du GO. Une saturation presque totale des récepteurs à la surface semble indispensable

à l'efficacité du GO. La cinétique d'internalisation du GO peut aussi être importante, d'où l'intérêt de doses fractionnées répétées⁸¹.

Il existe également une poche au niveau de l'anticorps anti CD33 diminuant la saturation des récepteurs, et donc la probabilité de réponse au GO. Des polymorphismes et SNP (single nucleotide polymorphism) produisant différents isoformes de CD33 non reconnus par le GO sont également décrits, pouvant être à l'origine de résistances⁵².

Certaines anomalies moléculaires liées aux anomalies cytogénétiques défavorables semblent associées à une diminution de sensibilité à la calichéamycine. De même il semble exister un défaut d'internalisation du GO chez ces patients, ainsi qu'une augmentation de la production de transporteur type ABC permettant l'efflux de la calichéamycine.

Enfin, la mort cellulaire induite par la calichéamycine dépend des mécanismes d'apoptose par la voie mitochondriale impliquant BCL2 et BCLX, avec de possibles altérations de cette voie chez certaines cellules tumorales¹⁰⁰.

2.2. AUTRES ANTI CD33

Les anticorps monoclonaux non conjugués ont été essayés dans la LAM (Lintuzumab¹⁰¹), avec un effet très limité du fait de l'absence de cellules immunocompétentes permettant l'ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) et la CDC (complement-dependent cytotoxicity, cytotoxicité par activation du complément). Cette stratégie n'a pas été poursuivie.

D'autres anticorps monoclonaux anti CD33 conjugués sont en cours de développement, avec un espoir pour des toxicités amoindries. Le vadastuximab talirine (SGN CD33A) par exemple est un anticorps humanisé anti CD33 conjugué au PDB (pyrrolobenzodiazepine, DNA cross linker de synthèse, plus puissant que la calichéamycine, permettant un maintien de l'activité anti leucémique en présence de transporteur d'efflux ABC) par un linker clivable par une protéase. Cette drogue semble plus efficace que le GO en cas d'internalisation limitée. Il semble exister une activité clinique du vadastuximab talirine dans des essais précoces, en monothérapie et en combinaison à de la chimiothérapie. Cette drogue pose cependant un problème de toxicités avec des décès précoces dans les essais de phase III en cours, des cytopénies prolongées et des

MVO^{52,102,103}. Un autre anticorps monoclonal anti CD33 conjugué à un effecteur du PDB est en cours de développement (IMGN779).

2.3. BISPECIFIQUES

Cette autre approche permettant de s'affranchir des transporteur ABC est celle des anticorps bispécifiques. Citons l'exemple de l'AMG330, bispécifique T CD33/CD3 permettant le rapprochement des cellules effectrices T CD3+ des cellules leucémiques CD33+, en cours d'essai clinique¹⁰⁴.

2.4. CAR T CELL

Enfin, des CAR T Cell ciblant le CD33 sont en cours de développement¹⁰⁵.

3. PLACE DU GO DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUELLE

Le GO semble donc être une drogue intéressante en rechute en association à de la chimiothérapie intensive, particulièrement la cytarabine, chez une population de patients de bon pronostic. Notre essai et la plupart des essais actuelles ne permettent pas de comparer son efficacité sur la survie globale, et des essais prospectifs sont nécessaires.

Cependant, sa place actuelle dans l'arsenal thérapeutique semble plus être en première ligne chez les patients non traités, en particulier chez les patients jeunes en association à l'induction standard⁶³, cette association ayant démontré une augmentation de la survie sans maladie par rapport à l'induction standard. Cette drogue pose néanmoins le problème de toxicité non négligeable, notamment hématologique et hépatobiliaire, nécessitant une utilisation prudente avec un schéma adaptée. Ces schémas ne sont pas adaptés aux patients trop fragiles pour recevoir des traitements intensifs (« unfit »).

Compte tenu des avancées actuelles, tant sur le plan de la caractérisation moléculaire des LAM que sur le plan thérapeutique et notamment à l'air des thérapies ciblées, il parait évident que son usage doit être privilégié pour les groupes de pronostic favorable ou intermédiaire, tant en première ligne qu'en rechute, compte tenu de son efficacité dans ces groupes (amélioration de la survie sans maladie des patients de groupe ELN favorable et intermédiaire en induction,

amélioration de la survie sans progression et de la survie globale des CBF en rechute). Les études n'ont cependant pas montré de bénéfice de son utilisation chez les patients de mauvais pronostic en première ligne, ni en rechute, pour lesquels les options thérapeutiques restent particulièrement maigres. L'arrivée de nouvelle thérapie ciblée donne l'espoir de nouvelles possibilités chez ces patients.

3.1. INHIBITEUR DE FLT3

Les inhibiteurs de FLT3 (inhibiteur de tyrosine kinase, TKI), ont montré leur intérêt en association à l'induction standard, en consolidation et en traitement d'entretien post greffe dans les LAM FLT3 ITD. La midaustaurin permet notamment une diminution du risque de décès, de 22%, une survie médiane de 74,7 mois contre 25,6 dans le groupe contrôle (HR=0,78 IC95[0,63-0,96] p=0,009), ainsi qu'une amélioration de la survie post allogreffe si celle-ci avait lieu en rémission complète dans l'essai randomisé de phase III de Stone et al¹⁰⁶ comparant 3+7 midaustaurin au 3+7 standard. Ces traitements semblent également efficaces en rechute (étude Quantum R, Dombret et Al SFH 2019), permettant une alternative thérapeutique pour les patients de mauvais pronostic en rechute. Dans cet essai de phase III, le quizartinib (inhibiteur de FLT3) était utilisé en monothérapie dans les LAM en rechute ou réfractaire contre de la chimiothérapie standard en rattrapage (cytarabine faible dose, mitoxantrone étoposide cytarabine ou FLA IDA), et pouvait être poursuivie en entretien post allogreffe. Les patients recrutés avaient déjà été allogreffés en première rémission complète dans un quart des cas, 70 % était de groupe pronostique intermédiaire et 10% de groupe défavorable. Le quizartinib induisait de meilleur taux de réponse globale (48% de RC vs 27% (p=0,0001) avec 40% de RCi), dans un délai comparable à celui de la chimiothérapie, ainsi qu'une amélioration de la survie globale (HR 0,76 (6,2 mois vs 4,7 mois) p 0,177(IC95[0,58-0,98])). 32% des patients du groupe quizartinib étaient allogreffés dont la moitié en RC, contre 12% dans le groupe contrôle. Les toxicités hématologiques étaient moindres dans le groupe quizartinib.

Il n'existe à ce jour aucun essai en cours évaluant l'association du GO aux inhibiteurs de FLT3, en induction ou en rechute.

3.2. INHIBITEUR D'IDH

Les inhibiteurs de IDH1 et 2 ont également montré leur intérêt en rechute dans les LAM IDH muté, avec des toxicités réduites par rapport à celles du GO. Ces mutations sont présentes

dans 15 à 20% des LAM au diagnostic. L'ivosidenib (inhibiteur d'IDH1) a été testé¹⁰⁷ en monothérapie chez les patients porteurs de LAM avancée, réfractaire, en rechute post allogreffe, en rechute précoce ou en 2ème rechute ou plus . Il permettait l'obtention de réponse dans 41,6% des cas dont 21% de rémission complète, avec un délai médian de réponse de 1,9 mois, un délai médian d'obtention de rémission complète de 2,8 mois, une durée médiane de réponse de 9,3 mois et une survie globale médiane de 8,8 mois. Chez les patients en RC, la survie globale à 18 mois était de 50%. L'enasidenib¹⁰⁸, inhibiteur d'IDH2, a lui aussi été testé chez des patients réfractaires ou en rechute en monothérapie. Il permettait l'obtention de 19,3% de rémission complète avec 40% de réponse globale à la première évaluation, mais jusqu'à 80% de réponse à la septième cure. Le délai médian de réponse était de 1,9 mois et celui d'obtention de la RC de 3,8 mois avec des durées médiane de RC de 5,8 mois, pour une survie globale de 9,3 mois, majorée en cas de réponse complète. 10% des patients ont pu être allogreffés. Les toxicités hématologiques de cette classe de médicaments sont bien moindres à celle induite par la chimiothérapie standard, avec peu de cytopénies. Il existe en revanche des allongements du QTc, une hyperbilirubinémie et un risque de syndrome de différenciation.

L'association du GO aux inhibiteurs d'IDH n'a pas été évaluée.

3.3. INHIBITEUR DE BCL2

Le venetoclax (inhibiteur BCL2) semble également montrer son intérêt en association aux agents hypométhylants en rechute. Dinardo et al¹⁰⁹ ont repris les patients en rechute ayant bénéficié de combinaison de venetoclax avec d'autres agents. 43 patients ont été analysés dont 91% de LAM ; plus de 84% des patients étaient très avancés avec des deuxièmes rechutes ou des antécédents d'allogreffe. 72% des patients ont reçu des agents hypométhylants, 19% de la cytarabine faible dose. Le nombre de cycles médian reçu était de 2(1-4). Le taux de réponse globale était de 21% dont 5% de RC. La survie médiane était de 3 mois et la survie globale estimée à 6 mois de 24%. Un quart des patients à cytogénétique intermédiaire était en réponse, 27% des patients IDH muté et 20% des patients TP53 muté de l'essai.

Aucun essai associant GO et venetoclax n'existe à ce jour. Un essai chez des patients en rechute évaluant différentes thérapies ciblées et immunothérapies en monothérapie et en combinaison est en cours de recrutement, un de ces bras permettant l'association du GO à un anti PD1(Avelumab), un autre permettant l'association de la 5-azacytidine au venetoclax.

3.4. CPX 351

Le CPX 351 est la forme liposomale de l'association de daunorubicine et de cytarabine au ratio molaire 1:5 permettant une délivrance d'une dose optimale de chacune des drogues. Cette drogue a montré son efficacité dans les LAM au diagnostic chez les sujets de 60 à 75 ans porteurs de LAM secondaires liées aux traitements cytotoxiques ou associées à des signes de myélodysplasie, comparativement au 3+7 standard dans une phase III américaine¹¹⁰. Les taux de réponses globales étaient plus importants dans le groupe CPX 351, de même que la survie globale (9,59 mois contre 5,95 mois HR 0,69 IC95[0,52-0,9] p=0,003), y compris après l'allogreffe de CSP (non atteinte contre 10,25 ans HR 0,46 p=0,009). En rechute, une phase 2¹¹¹ a randomisé son utilisation contre des traitements de sauvetage au choix du clinicien (y compris l'association GO cytarabine). Les taux de réponse globale étaient de presque 50% et la survie globale à 1 an de 36%. Son intérêt était particulièrement marqué pour les 68% de patients en rechute de mauvais pronostic selon le score de Breems et al⁴⁹ (39,3% de réponse contre 27,6%, augmentation de l'EFS et de la survie globale). La toxicité était inférieure dans le groupe CPX 351.

Il semble exister une place pour l'association du CPX 351 et du GO sur le modèle de l'association GO chimiothérapie d'induction. Un essai du MD Anderson est en cours.

Conclusion

Cet essai rétrospectif a permis de montrer l'efficacité de l'association gemtuzumab ozogamycin cytarabine dans les leucémies aiguës myéloïdes en première rechute, permettant de mettre en réponse les trois-quarts des patients, avec 43% des patients en vie à 3 ans du suivie et moins de la moitié en rechute. Ce schéma n'est pas dénué de toxicité avec une importante hématologique non négligeable, notamment sur les plaquettes, et hépatobiliaire avec 14% de MVO au total, dont 2 fatales. Cette association semble particulièrement intéressante pour les patients en rechute tardive (>12mois), de groupe ELN favorable ou intermédiaire, ayant un fort taux de CD33, même si la place du GO dans l'arsenal thérapeutique actuel semble plutôt celui de la première ligne en association à la chimiothérapie d'induction.

Il serait intéressant de confirmer l'intérêt de l'association du GO à la cytarabine chez les patients atteints de LAM en rechute au moyen d'un essai prospectif.

L'évaluation de l'association du GO à d'autres thérapies ciblées ou immunothérapies peut également sembler intéressante.

Bibliographie

1. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* **129**, 424–447 (2017).
2. Short, N. J., Rytting, M. E. & Cortes, J. E. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet* **392**, 593–606 (2018).
3. Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1136–1152 (2015).
4. Defossez G *et al.* Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. *Saint Maurice : Santé publique France* (2019).
5. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
6. Bennett, J. M. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* **103**, 620 (1985).
7. Hourigan, C. S., Gale, R. P., Gormley, N. J., Ossenkoppele, G. J. & Walter, R. B. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia* **31**, 1482–1490 (2017).
8. Breems, D. A. *et al.* Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 4791–4797 (2008).
9. Appelbaum, F. R. *et al.* Age and acute myeloid leukemia. *Blood* **107**, 3481–3485 (2006).
10. Papaemmanuil, E. *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2209–2221 (2016).
11. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* **115**, 453–474 (2010).
12. Khwaja, A. *et al.* Acute myeloid leukaemia. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16010 (2016).
13. Burnett, A., Wetzler, M. & Löwenberg, B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 487–494 (2011).
14. Röllig, C. *et al.* Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the

New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2758–2765 (2011).

15. Jongen-Lavrencic, M. *et al.* Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* (2018). doi:10.1056/NEJMoa1716863

16. Genovese, G. *et al.* Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2477–2487 (2014).

17. Yin, J. A. L. *et al.* Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood* **120**, 2826–2835 (2012).

18. Zhu, H.-H. *et al.* MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood* **121**, 4056–4062 (2013).

19. Büchner, T. *et al.* Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 3604–3610 (2012).

20. Yates, J. W., Wallace, H. J., Ellison, R. R. & Holland, J. F. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* **57**, 485–488 (1973).

21. Fernandez, H. F. *et al.* Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1249–1259 (2009).

22. Castaigne, S. *et al.* Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a ‘3 + 7’ induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood* **104**, 2467–2474 (2004).

23. Jourdan, E. *et al.* Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* **121**, 2213–2223 (2013).

24. Thomas, X. *et al.* Clofarabine-Based Consolidation Improves Relapse-Free Survival of Younger Adults with Non-Favorable Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission: Results of the Randomized ALFA-0702/Clara Study (NCT 00932412). *Blood* **126**, 218–218 (2015).

25. Burnett, A. K. *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.* **31**, 3360–3368 (2013).

26. Dombret, H. *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* **126**, 291–299

(2015).

27. Burnett, A. K. *et al.* A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* **109**, 1114–1124 (2007).
28. Patel, J. P. *et al.* Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1079–1089 (2012).
29. Hackl, H., Astanina, K. & Wieser, R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of acute myeloid leukemia. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **10**, 51 (2017).
30. Klco, J. M. *et al.* Functional Heterogeneity of Genetically Defined Subclones in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* **25**, 379–392 (2014).
31. Ding, L. *et al.* Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. *Nature* **481**, 506–510 (2012).
32. Shlush, L. I. *et al.* Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* **506**, 328–333 (2014).
33. Medeiros, B. C. Is there a standard of care for relapsed AML? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **31**, 384–386 (2018).
34. Faderl, S. *et al.* Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 2492–2499 (2012).
35. Ravandi, F. *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.* **16**, 1025–1036 (2015).
36. Giles, F. *et al.* Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of high-dose continuous infusion cytarabine alone or with laromustine (VNP40101M) in patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Blood* **114**, 4027–4033 (2009).
37. Roboz, G. J. *et al.* International Randomized Phase III Study of Elacytarabine Versus Investigator Choice in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **32**, 1919–1926 (2014).
38. Westhus, J., Noppeney, R., Dührsen, U. & Hanoun, M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1–9 (2018). doi:10.1080/10428194.2018.1508670
39. Craddock, C. *et al.* Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia* **25**, 808–813 (2011).

40. Araki, D. *et al.* Effect of allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission on post-relapse complete remission rate and survival in acute myeloid leukemia. *Haematologica* **100**, e254-256 (2015).
41. Burnett, A. K. *et al.* Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 1293–1301 (2013).
42. Thomas, X. *et al.* Outcome of treatment after first relapse in younger adults with acute myeloid leukemia initially treated by the ALFA-9802 trial. *Leuk. Res.* **36**, 1112–1118 (2012).
43. Sarkozy, C. *et al.* Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am. J. Hematol.* **88**, 758–764 (2013).
44. Kurosawa, S. *et al.* Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica* **95**, 1857 (2010).
45. Ritchie, E. K. *et al.* Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **54**, 2003–2007 (2013).
46. Czibere, A. *et al.* 5-Azacytidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* **45**, 872–876 (2010).
47. Claiborne, J. *et al.* Managing post allograft relapse of myeloid neoplasms: azacitidine and donor lymphocyte infusions as salvage therapy. *Leuk. Lymphoma* **0**, 1–11 (2019).
48. Ganzel, C. *et al.* Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *Am. J. Hematol.* (2018). doi:10.1002/ajh.25162
49. Breems, D. A. *et al.* Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 1969–1978 (2005).
50. Vey, N. *et al.* Effect of Complete Remission on Survival in Patients With Acute Myelogenous Leukemia Receiving First Salvage Therapy. *Blood* **93**, 3149 (1999).
51. Giles, F. *et al.* Outcome of patients with acute myelogenous leukemia after second salvage therapy. *Cancer* **104**, 547–554 (2005).
52. Godwin, C. D., Gale, R. P. & Walter, R. B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. *Leukemia* **31**, 1855–1868 (2017).
53. Walter, R. B. Investigational CD33-targeted therapeutics for acute myeloid leukemia. *Expert Opin. Investig. Drugs* **27**, 339–348 (2018).
54. Hitzler, J. & Estey, E. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: act 2, with perhaps more to come. *Haematologica* **104**, 7–9 (2019).

55. Pagano, L., Fianchi, L., Caira, M., Rutella, S. & Leone, G. The role of Gemtuzumab Ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia patients. *Oncogene* **26**, 3679–3690 (2007).
56. Sievers, E. L. *et al.* Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19**, 3244–3254 (2001).
57. Bross, P. F. *et al.* Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **7**, 1490–1496 (2001).
58. Larson, R. A. *et al.* Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia* **16**, 1627–1636 (2002).
59. Larson, R. A. *et al.* Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* **104**, 1442–1452 (2005).
60. Chevallier, P. *et al.* Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patients with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 5192–5197 (2008).
61. Litzow, M. R. *et al.* Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Br. J. Haematol.* **148**, 217–225 (2010).
62. Stone, R. M. *et al.* High dose cytarabine plus gemtuzumab ozogamicin for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 19902. *Leuk. Res.* **35**, 329–333 (2011).
63. Hills, R. K. *et al.* The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy in Acute Myeloid Leukaemia : An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials in Adults. *Lancet Oncol.* **15**, 986–996 (2014).
64. Delaunay, J. *et al.* Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. *Blood* **118**, 79–79 (2011).
65. Petersdorf, S. H. *et al.* A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **121**, 4854–4860 (2013).
66. Coppell, J. A. *et al.* Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell

Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **16**, 157–168 (2010).

67. Mohty, M. *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* **50**, 781–789 (2015).

68. Mohty, M. *et al.* Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 906–912 (2016).

69. Dalle, J.-H. & Giralt, S. A. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **22**, 400–409 (2016).

70. Giles, F. J. *et al.* Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) therapy is associated with hepatic venoocclusive disease in patients who have not received stem cell transplantation. *Cancer* **92**, 406–413 (2001).

71. Castaigne, S. *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. *The Lancet* **379**, 1508–1516 (2012).

72. McKoy, J. M. *et al.* Gemtuzumab ozogamicin-associated sinusoidal obstructive syndrome (SOS): An overview from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Leuk. Res.* **31**, 599–604 (2007).

73. Magwood-Golston, J. S., Kessler, S. & Bennett, C. L. Evaluation of gemtuzumab ozogamycin associated sinusoidal obstructive syndrome: Findings from an academic pharmacovigilance program review and a pharmaceutical sponsored registry. *Leuk. Res.* **44**, 61–64 (2016).

74. Wadleigh, M. *et al.* Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **102**, 1578–1582 (2003).

75. Pautas, C. *et al.* Outcomes Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Treated with Chemotherapy with or without Gemtuzumab Ozogamicin for Acute Myeloid Leukemia. *Blood* **132**, 28 (2018).

76. Battipaglia, G. *et al.* Risk of sinusoidal obstruction syndrome in allogeneic stem cell transplantation after prior gemtuzumab ozogamicin treatment: a retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* **52**, 592–599 (2017).

77. Burnett, A. K. *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.* **29**, 369–377 (2011).

78. Farhat, H. *et al.* Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute myeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. *Am. J. Hematol.* **87**, 62–65 (2012).

79. Burnett, A. K. *et al.* Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy Improves Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **30**, 3924–3931 (2012).

80. Kell, W. J. *et al.* A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **102**, 4277–4283 (2003).

81. Taksin, A.-L. *et al.* High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia* **21**, 66 (2006).

82. Lambert, J. *et al.* Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* **104**, 113–119 (2019).

83. Hospital, M.-A. *et al.* Core-binding factor acute myeloid leukemia in first relapse: a retrospective study from the French AML Intergroup. *Blood* **124**, 1312–1319 (2014).

84. Prebet, T. *et al.* Improved outcome of patients with low- and intermediate-risk cytogenetics acute myeloid leukemia (AML) in first relapse with gemtuzumab and cytarabine versus cytarabine: results of a retrospective comparative study. *Cancer* **117**, 974–981 (2011).

85. Amadori, S. *et al.* Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive Care in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unsuitable for Intensive Chemotherapy: Results of the Randomized Phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J. Clin. Oncol.* **34**, 972–979 (2016).

86. Niktoreh, N. *et al.* Gemtuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a report by Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Haematologica* **104**, 120 (2019).

87. Olombel, G. *et al.* The level of blast CD33 expression positively impacts the effect of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **127**, 2157–2160 (2016).

88. Khan, N. *et al.* Expression of CD33 is a predictive factor for effect of gemtuzumab

ozogamicin at different doses in adult acute myeloid leukaemia. *Leukemia* **31**, 1059–1068 (2017).

89. Pilorge, S. *et al.* Fractionated gemtuzumab ozogamicin and standard dose cytarabine produced prolonged second remissions in patients over the age of 55 years with acute myeloid leukemia in late first relapse. *Am. J. Hematol.* **89**, 399–403 (2014).

90. Schlenk, R. F. *et al.* Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**, 3741–3750 (2004).

91. Chevallier, P. *et al.* Influence of NPM1 and FLT3-ITD status on outcome in relapsed/refractory AML patients receiving salvage therapy including gemtuzumab ozogamicin. *Leukemia* **24**, 467 (2010).

92. Chevallier, P. *et al.* A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia* **25**, 939–944 (2011).

93. Amadori, S. *et al.* Randomized trial of two schedules of low-dose gemtuzumab ozogamicin as induction monotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukaemia in older patients not considered candidates for intensive chemotherapy. A phase II study of the EORTC and GIMEMA leukaemia groups (AML-19). *Br. J. Haematol.* **149**, 376–382 (2010).

94. Aplenc, R. *et al.* Gemtuzumab Ozogamicin (GO) In Children With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) Improves Event-Free Survival (EFS) By Reducing Relapse Risk – Results From The Randomized Phase III Children’s Oncology Group (COG) Trial, AAML0531. *Blood* **122**, 355–355 (2013).

95. Brethon, B. *et al.* Efficacy of fractionated gemtuzumab ozogamicin combined with cytarabine in advanced childhood myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* **143**, 541–547 (2008).

96. Thol, F., Schlenk, R. F., Heuser, M. & Ganser, A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* **126**, 319–327 (2015).

97. al, L. L., *et.* Acute and long-term toxicities associated with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) therapy of acute myeloid leukemia. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11970768>. (Accessed: 27th May 2019)

98. Platzbecker, U. *et al.* Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* **26**, 381–389 (2012).

99. Sockel, K. *et al.* Minimal residual disease-directed preemptive treatment with azacitidine in patients with NPM1-mutant acute myeloid leukemia and molecular relapse.

Haematologica **96**, 1568–1570 (2011).

100. Cowan, A. J., Laszlo, G. S., Estey, E. H. & Walter, R. B. Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **18**, 1311–1334 (2013).

101. Feldman, E. J. *et al.* Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 4110–4116 (2005).

102. Stein, E. M. & Tallman, M. S. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* **127**, 71–78 (2016).

103. Fathi, A. T. *et al.* A phase 1 trial of vadastuximab talirine combined with hypomethylating agents in patients with CD33-positive AML. *Blood* **132**, 1125–1133 (2018).

104. Friedrich, M. *et al.* Preclinical characterization of AMG 330, a CD3/CD33-bispecific T-cell-engaging antibody with potential for treatment of acute myelogenous leukemia. *Mol. Cancer Ther.* **13**, 1549–1557 (2014).

105. Wang, Q. *et al.* Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* **23**, 184–191 (2015).

106. Stone, R. M. *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* **377**, 454–464 (2017).

107. DiNardo, C. D. *et al.* Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2386–2398 (2018).

108. Stein, E. M. *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* **130**, 722–731 (2017).

109. DiNardo, C. D. *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.* **93**, 401–407 (2018).

110. Lancet, J. E. *et al.* CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **36**, 2684–2692 (2018).

111. Cortes, J. E. *et al.* Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* **121**, 234–242 (2015).

ASSOCIATION DU GEMTUZUMAB OZOGAMYCINE ET DE LA CYTARABINE EN TRAITEMENT DES PREMIERE RECHUTE DE LEUCEMIE AIGUE MYELOÏDE

Introduction

Bien que la rémission complète (RC) soit obtenue dans la majorité des cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM), des rechutes surviennent dans 35 à 80% des cas, et la survie à long terme de ces patients est extrêmement faible (20-10%). La stratégie thérapeutique actuelle constitue à atteindre une deuxième RC afin de pouvoir proposer une allogreffe de cellules souches. Notre essai a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Gemtuzumab Ozogamycin (GO), un antiCD33 conjugué à la calichéamycine, associé à la cytarabine (GO+AraC) en rechute de LAM.

Méthodes

Nous avons conduit un essai rétrospectif monocentrique entre janvier 2008 et décembre 2018. Les patients consécutifs présentant une première rechute de LAM traités par GO+AraC étaient inclus.

Résultats

71 patients d'un âge médian de 45,6 ans [17-77,2] ont été inclus. La classification ELN 2010 était favorable chez 42 (59%) des patients, intermédiaire chez 19 (27%) et défavorable chez 10 (14%). Le suivi médian était de 1,5 an. 77% patients obtenaient une réponse, dont 52 (74%) une RC. 30 patients (54%) ont été allogreffés en RC2. 6 syndromes d'obstruction sinusoidale ont été notés durant le rattrapage. La mortalité sans rechute à 3 ans était de 12% (IC95% [6-23]). L'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 55% (IC95% 40-71). La survie globale à 3 ans était de 43% (IC95% [30-56]). Les facteurs associés à une diminution de la survie étaient un délai de rechute court et le statut ELN défavorable.

Conclusion

GO+AraC est un traitement de rattrapage efficace chez les patients en première rechute de LAM, en particulier pour les groupes ELN favorable/intermédiaire, et en cas de rechute tardive (>12mois).

Mots clés : leucémie aiguë myeloïde, rechute, gemtuzumab ozogamycine, Cytarabine

GEMTUZUMAB OZOGAMYCIN COMBINED WITH CYTARABINE FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN FIRST RELAPSE

Introduction

Although the majority of adult acute myeloid leukemia (AML) patients achieve complete remission (CR), a relapse still occurs in 35-80% and long-term survival rates remain extremely low after relapse (10-20%). At relapse, the common admitted strategy is to reach a second CR (CR2) and to bridge eligible patients to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). We assessed the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamycin (GO, anti-CD33 linked to calicheamicin) combined with cytarabine (GO+AraC) in relapsed AML.

Methods

A retrospective study was conducted among relapsed AML patients in Saint-Louis Hospital (Paris, France) from January 2008 to December 2018, all consecutive patients with AML in first relapse treated with GO+AraC were included.

Results

71 patients with a median age of 45,6 (17-77,2) were included. ELN-2010 classification was favorable in 42 patients (59%), intermediate in 19 (27%), and unfavorable in 10 (14%). Median follow-up was 1.5 years. Overall response rate after salvage was 77% (N=55) with 52 patients (74%) achieving CR. Thirty patients (54%) were bridged to HSCT in CR2. During salvage 6 sinusoidal obstruction syndromes were found. Non-relapse mortality at 3 years was 12% (95% CI, [6-23]). The 3-year cumulative incidence of relapse was 55% (95% CI [40-71]). The 3-year overall survival (OS) was 43% (95% CI, 30-56). Factors associated with decreased OS were a shorter time to relapse and unfavorable ELN status.

Conclusion

In patients with AML in first relapse, GO+AraC is an efficient salvage regimen, especially in patients with ELN favorable/intermediate profile and time to relapse of more than 12 months.

Keywords: acute myeloid leukemia, relapse, gemtuzumab ozogamycin

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06