



HAL
open science

Évaluation de la tolérance des inhibiteurs de Tyrosine kinase anti FLT3 de première et seconde génération dans les LAM avec mutation du gène FLT3

Morgane Dulac

► **To cite this version:**

Morgane Dulac. Évaluation de la tolérance des inhibiteurs de Tyrosine kinase anti FLT3 de première et seconde génération dans les LAM avec mutation du gène FLT3. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03551668

HAL Id: dumas-03551668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03551668v1>

Submitted on 1 Feb 2022

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

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu le 15 octobre 2021

Par Mlle DULAC Morgane
Née le 24/11/1993

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
Tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**EVALUATION DE LA TOLERANCE DES INHIBITEURS DE
TYROSINE KINASE ANTI FLT3 DE PREMIERE ET SECONDE
GENERATION DANS LES LAM AVEC MUTATION DU GENE
FLT3**

----oOo----

JURY :

Président : Mr le Professeur HONORÉ Stéphane

Membres :

Mlle le Docteur THIBAULT Vanessa (Directrice de thèse) - Praticien de CLCC-IPC

Mme le Docteur HOSPITAL Marie-Anne – Praticien spécialiste de CLCC-IPC

Mme le Docteur FOUGEREAU-SERAFINI Emmanuelle - Praticien spécialiste de CLCC-IPC

Mme le Docteur MBATCHI Litaty – Maitre de Conférence Universitaire au CHU de Montpellier

Membre invité : Mr le Professeur CHARPIOT Philippe

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLI

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Je tiens à exprimer en tout premier lieu ma reconnaissance aux membres du Jury :

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

A ma directrice de thèse, le docteur Vanessa THIBAUT, qui m'a fait l'honneur d'encadrer ce travail thèse. Merci pour ton soutien, ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements. Je te remercie de m'avoir guidé tout au long de ce travail et de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions. Merci pour toutes tes relectures, pour tout le temps que tu m'as accordé ainsi que pour ton enthousiasme, ta patience et ta bienveillance durant cette année. Sois assurée de mon profond respect et de ma plus grande reconnaissance.

Au docteur Marie-Anne HOSPITAL, merci de m'avoir proposé ce sujet très intéressant et d'avoir été disponible pour me guider tout au long de ce travail. Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de mon profond respect.

Au docteur Emmanuelle FOUGEREAU-SERAFINI, merci de m'avoir accueillie au sein de votre service pendant cette année qui n'a pas toujours été facile mais tellement enrichissante et formatrice. Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de mon profond respect.

Au docteur Litaty MBATCHI, je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de ma grande considération.

Au Professeur Philippe CHARPIOT, merci d'avoir été présent pour moi dès la PACES et de m'avoir permis de devenir pharmacien aujourd'hui. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de faire partie de ce jury et je vous en remercie.

Je remercie évidemment ma famille sans qui rien de tout cela ne serait possible.

À mes parents, merci pour votre soutien sans faille depuis toujours. Merci pour vos précieux conseils et vos encouragements pendant les nombreux moments de doutes. Je ne peux que vous dédier ce travail à tous les deux, ma réussite est aussi la vôtre et ce diplôme est l'aboutissement de plusieurs années de dur labeur auxquelles vous avez contribué de tant de façons ! Je vous aime très fort.

À ma sœur Carla, merci pour ton soutien même si tu étudies toujours de plus en plus loin sur cette planète, sache que je serais toujours là pour toi. Je suis tellement fière de toi petite sœur.

À mon grand-père, merci d'être toujours là pour Carla et moi ! Nous t'aimons tellement fort. La fierté dans ton regard m'a aidé à ne jamais baisser les bras.

A ma grand-mère, partie trop tôt, j'aurai tellement aimé que tu sois là aujourd'hui. Pas un seul jour ne passe sans que je pense à toi. Tu me manques tellement.

A toi Samuel, un grand merci pour ta patience et ton soutien surtout pour cette année de thèse qui n'a pas toujours été facile surtout que tu avais la tienne à écrire en parallèle. Merci d'être le papa génial que tu es et de partager ma vie. Je t'aime.

A ma fille, qui me donne le sourire chaque jour et qui est notre petit rayon de soleil.

À ma marraine, mon parrain, Coco, tatie Danielle, Cédric, Lionel, Nicole, Stéphanie, Maité ainsi qu'à leur conjoint/conjointe respectif/ve merci d'avoir répondu présents aujourd'hui, cela me touche beaucoup.

A ma famille et amis qui n'ont pas pu être présents aujourd'hui mais qui sont là par la pensée .

À la team « les chattes », rencontrées en L2 et toujours présentes 8 ans après ! Que d'aventures passées et des nouvelles en perspective ☺

Enfin je remercie mes co-internes que j'ai eu la chance de rencontrer durant les différents semestres réalisés, et qui ont donné naissance à de belles amitiés.

Merci à toutes les personnes rencontrées pendant les stages de mon internat :

- L'équipe de la pharmacie de Laveran : Sarah, Sophie, Sandrine ! Merci pour votre bienveillance et votre formation.
- L'hôpital d'Aubagne, Caroline Carles-Dumazer, Carine Delom et Amélie pour tout ce que vous m'avez apporté, appris pendant ces 6 mois, et pour ce stage que j'ai tant apprécié.
- L'équipe de l'IPC : Fréd, Vanessa, Céline, Mél, Sophie, Floriane et Alix ! 1 année passée avec vous riche en émotions ; on ne peut pas dire qu'on se soit ennuyé une seule seconde !! Un stage à la fois dur mais très enrichissant. Merci pour tout.

Travailler avec vous tous aura vraiment été une expérience formidable.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures	3
Liste des tableaux	5
Introduction	6
I. Diagnostic, Pronostic et Stratégie thérapeutique de la leucémie aigue myeloïde	7
1. Définition	7
2. Épidémiologie - Etiologie	7
3. Diagnostic.....	8
3.1 Numération Formule Sanguine : NFS	9
3.2 Myélogramme	9
3.2.1 Etude morphologique des frottis médullaires	9
3.2.2 Etude cytochimique	10
3.3 L'immunophénotypage des blastes.....	11
3.4 Le caryotype	11
3.5 La biologie moléculaire.....	11
3.6 Les principaux diagnostics différentiels.....	12
4. Survie	12
5. Marqueurs pronostics.....	13
5.1 Marqueurs liés au patient	14
5.2 Marqueurs caractéristiques de la maladie	15
6. Classifications diagnostiques et pronostiques.....	18
6.1 Classification Franco Américo Britannique (FAB)	18
6.2 Classification de l'OMS	20
6.3 Classification de l'European Leukemia Net (ELN).....	21
7. Les anomalies moléculaires	22
8. Stratégie thérapeutique.....	22
8.1 Données historiques.....	23
8.2 Stratégie thérapeutique de première ligne	24
8.2.1 Sujets éligibles à un traitement intensif.....	25
8.2.1.1 Chimiothérapie d'induction	25
8.2.1.2 Chimiothérapie de consolidation.....	27
8.2.1.3 Traitement d'entretien	27
8.2.2 Sujets non éligibles à un traitement intensif.....	28
8.2.3 Thérapies ciblées.....	29
8.3 Définition de la rechute et de la maladie réfractaire	30

8.4 La maladie résiduelle dans la LAM	31
8.4.1 Définition de la maladie résiduelle minimale (MRD)	31
8.4.2 Méthode de détection de la MRD dans les LAM.....	32
8.5 Traitement des patients en rechute ou réfractaire	33
8.6 Place de l'allogreffe	34
II. Thérapies ciblées dans les LAM	35
1. Leucémogénèse	35
1.1 NPM1.....	37
1.2 Les mutations de classe I.....	39
1.2.1 FMS-Like Tyrosine kinase 3: FLT3.....	39
1.2.2 Autres.....	42
1.3 Les mutations de classe II.....	42
1.3.1 CEBPA.....	42
1.3.2 Autres.....	43
1.4 La régulation épigénétique.....	43
1.4.1 IDH.....	43
1.4.2 Autres.....	43
2. Les thérapies ciblées.....	44
2.1 Inhibiteurs de tyrosine kinase anti FLT3.....	45
2.1.1 Les inhibiteurs de première génération.....	46
2.1.1.1 Midostaurine RYDAPT®	46
2.1.1.2 Sorafénib NEXAVAR®	50
2.1.1.3 Autres inhibiteurs anti FLT3 de première génération.....	54
a) Sunitinib SUTENT®	54
b) Lestaurtinib	55
2.1.2 Les inhibiteurs de seconde génération	55
2.1.2.1 Gitéritinib XOSPATA®	55
2.1.2.2 Quizartinib VANFLYTA®.....	59
2.1.2.3 Autres inhibiteurs anti FLT3 de seconde génération	60
a) Crenolanib	60
b) Ponatinib	60
c) Pexidartinib.....	60
2.1.3 Tableau récapitulatif des 4 molécules étudiées dans cette thèse	60
2.1.4 Les mécanismes de résistance aux ITK anti FLT3	61
2.1.4.1 Mécanismes de résistance extrinsèques à la cellule leucémique.....	61
2.1.4.2 Mécanismes de résistance intrinsèques à la cellule leucémique	62
2.2 Les inhibiteurs d'IDH 1 et 2.....	63
2.3 Les anti Bcl2.....	64

2.4 Les différents statuts : ATU, post ATU et hors AMM.....	65
2.4.1 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	65
2.4.2 Post ATU dit PATU.....	66
2.4.3 Hors AMM	66
III. Etude	67
1. Objectifs	67
2. Matériel et Méthode.....	67
2.1 Population de l'étude	67
2.1.1 Critères d'inclusion.....	67
2.1.2 Critères de non inclusion.....	67
2.2 Traitement médicamenteux	68
2.3 Données recueillies	70
2.3.1 Grille de recueil	70
2.3.2 Modalités de recueil.....	70
2.3.3 Critères d'évaluation	71
2.3.4 Analyse statistique	71
2.4 Résultats	72
2.4.1 Caractéristiques des patients.....	72
2.4.2 Données générales.....	74
a) Nombre d'EI par molécule	74
b) Répartition des EI par classe.....	75
c) Répartition des conséquences des EI.....	76
d) Répartition des conséquences des EI en fonction des classes d'EI.....	77
2.4.3 Données par molécule	78
2.4.4 Données par ligne de traitement	82
2.4.4.1 Données pour la première ligne	82
2.4.4.2 Données pour les rechutes	83
2.4.5 Evènements.....	85
2.4.6 Survie	86
Discussion	89
Conclusion.....	95
Annexe.....	96
Bibliographie	97
Serment de Galien.....	105

Liste des abréviations :

ALFA	Acute Leukemia French Association
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
BGMT	Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CEBPA sm	CCAAT / enhancer binding protein A simple mutant
CEBPA dm	CCAAT / enhancer binding protein A double mutants
CHIP	Cellules souches préleucémiques
CIVD	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMV	CytoMégaloVirus
CMF	CytoMétrie en Flux
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CSL	Cellule souche leucémique
DFS	Disease Free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group - Echelle de statut de performance
EFS	Event Free Survival
EI	Effet indésirable
ELN	European LeukemiaNetwork
FAB	French – American – British
FDA	Food and Drug Administration
FLT3	Fms related tyrosine kinase 3
FLT3-ITD	Fms like tyrosine kinase 3 - internal tandem duplication
FLT3-TKD	Fms like tyrosine kinase 3 - tyrosine kinase domain
GB	Globule blanc
GO	Gemtuzumab Ozagamycin
GOELAMS	Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang
HDAC	Cytarabine forte dose
HTA	HyperTension Artérielle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ITK	Inhibiteur Tyrosine Kinase
LA	Leucémie Aigüe
LAIP	Leukemia Aberrant ImmunoPhenotype
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LAM-CN	Leucémie Aiguë Myéloïde à Caryotype Normal
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoïde
LDH	LacticoDésHydrogénase
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MPO	MyéloPérOxydase
mRC	Réponse complète morphologique
MRD	Minimal Residual Disease
NGS	Next Generation Sequencing
NFS	Numération Formule Sanguine
NPM1	NucléoPhosMine 1

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OS	Overall Survival
PCR	Reaction de Polymérisation en Chaîne
PI3K	PhosphoInositide 3-Kinase
PL	Plaquette
PNN	Polynucléaire neutrophile
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
qRT-PCR	quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction
RAE	Recherche d'Anticorps anti Erythrocytaires
RC	Réponse Complète
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
R/R	Rechute/Réfractaire
RUNX1	Runt related transcription factor 1
SMD	Syndrome MyéloProlifératif
SSP	Survie sans Progression
SNC	Système Nerveux Central
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
TCA	Temps de Céphaline Activé
TP	Taux de Prothrombine
WT	Wild Type

Liste des Figures

FIGURE 1 : Frottis sanguin montrant des blastes (en violet) avec la flèche montrant un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer, caractéristique des LAM.	10
FIGURE 2 : Frottis sanguin montrant la réaction cytochimique positive qui se traduit par l'apparition de grains sombre dans les blastes.....	10
FIGURE 3: Survie cumulative des patients atteint de LAM après le diagnostic.....	12
FIGURE 4 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps en fonction du diagnostic	13
FIGURE 5 : Survie globale en fonction de l'âge tout traitement confondu	14
FIGURE 6: Impact de la cytogénétique sur la survie globale des LAM	16
FIGURE 7 : Problématique du traitement des LAM.....	23
FIGURE 8 : Options thérapeutiques chez les sujets de plus de 60 ans.....	28
FIGURE 9 : Concept de la MRD.....	32
FIGURE 10 : Représentation schématique des 8 classes d'altérations génétiques responsables du phénomène de leucémogénèse.....	35
FIGURE 11 : Représentation de l'hétérogénéité clonale des LAM	36
FIGURE 12 : Signalisation fonctionnelle de NPM1 dans les cellules leucémiques	37
FIGURE 13 : Représentation schématique du récepteur FLT3	40
FIGURE 14 : Représentation schématique du récepteur FLT3 et localisation des mutations TKD et ITD	40
FIGURE 15 : Régulation de FLT3 par le FLT3 ligand et conséquence de la mutation FLT3-ITD	41
Figure 16 : Représentation schématique de la protéine CEBPA	42
Figure 17 : Nouvelles molécules dans les LAM	44
FIGURE 18 : Schematic view of FLT3 and FLT3-ITD signaling	45
FIGURE 19 : Représentation des positions DFG out et in.....	45
FIGURE 20 : Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3.....	61
FIGURE 21 : Représentation schématique de la signalisation des récepteurs FLT3 sauvages et mutés et des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3.....	63
FIGURE 22 : Circuit du médicament	65
FIGURE 23 : Schéma expérimental simplifié de l'essai BIG ONE	68
FIGURE 24 : Flowchart de la population étudiée	72
Figure 25 : Nombre d'EI par molécule	74
FIGURE 26 : Répartition des EI par classe	75

FIGURE 27 : Répartition des conséquences des EI	76
FIGURE 28 : Répartition des conséquences des EI en fonction des classes d'EI	77
FIGURE 29 : Répartition de la conséquence des EI par molécule	78
FIGURE 30 : EI midostaurine	79
FIGURE 31: EI Giltéritinib	80
FIGURE 32 : EI Sorafénib	81
FIGURE 33 : Statistiques descriptives de notre population.....	86
FIGURE 34 : Survie Globale	87
FIGURE 35 : Survie sans leucémie	89

Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : Évaluation biologique d'urgence d'une leucémie aiguë au diagnostic.....	8
TABLEAU 2 : Classification pronostique des LAM basée sur les données cytogénétiques selon l'European Leukemia Network.....	17
TABLEAU 3 : Les différents types cytologiques de leucémie aiguë myéloïde selon l'ancienne classification French-American British et leurs principales caractéristiques	19
TABLEAU 4 : Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon l'Organisation mondiale de la Santé de 2016	20
TABLEAU 5 : Classification pronostique des LAM basée sur les données cytogénétiques selon l'European Leukemia Network.....	21
TABLEAU 6: Exemples de nouveaux traitements dits ciblés utilisés dans les LAM	29
TABLEAU 7 : Caractéristiques des différentes méthodes d'évaluation de la MRD	33
TABLEAU 8 : Valeurs pronostiques de la mutation de NPM1 en fonction de l'association à d'autres mutations.....	38
TABLEAU 9 : Différents types d'inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les LAM FLT3-ITD, leurs cibles et les mutations de résistance.	46
TABLEAU 10 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients de la cohorte globale.....	73
TABLEAU 11 : Suivi estimé des patients en survie globale.....	86
TABLEAU 12 : Modèle Cox temps-dépendant expliquant la survie globale en fonction d'un changement de traitement	87
TABLEAU 13 : Suivi des patients pour la survie sans leucémie	88

Introduction

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la seconde leucémie la plus fréquente en France chez l'adulte. Cette hémopathie est de très mauvais pronostic avec un taux de survie moyen de 20% à 5 ans. L'éligibilité au traitement dépend avant tout de l'âge, de l'état général et des co-morbidités du patient. L'approche générale du traitement des LAM a peu changé depuis une trentaine d'années. En effet, elle comprend soit un traitement intensif (chimiothérapies d'induction, de consolidation et greffe de cellules souches) soit un traitement non intensif en fonction des critères cités ci-dessus. Cependant, ces dernières années des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la biologie de la LAM et plus particulièrement dans les mécanismes physiopathologiques impliqués, ce qui a permis l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti FLT3. Ces nouveaux agents thérapeutiques, associés à une meilleure caractérisation de la pathologie sur le plan moléculaire, ont nettement amélioré la prise en charge des patients, mais leur tolérance reste médiocre. Ils sont responsables de nombreux effets indésirables cliniques ou biologiques nécessitant des adaptations de posologie ou des switches thérapeutiques, impactant sur la réponse à ces traitements. A ce jour, la survie à long terme reste toujours faible ; aucun traitement ne permet une rémission durable et les récurrences sont fréquentes.

Ce travail a pour objectif d'évaluer la tolérance des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3 en association à la chimiothérapie ou en monothérapie.

Nous décrirons dans une première partie de thèse, les connaissances actuelles disponibles sur la démarche diagnostique, les marqueurs à visée pronostique et les dernières recommandations sur les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la LAM.

La seconde partie permettra de décrire en détail les thérapies ciblées utilisées actuellement dans la prise en charge des LAM ainsi que d'approfondir les quatre inhibiteurs anti FLT3 utilisés dans les données de cette thèse.

Enfin dans une troisième partie, nous présenterons et nous analyserons les résultats.

I. Diagnostic, Pronostic et Stratégie thérapeutique de la Leucémie Aiguë Myéloïde

1. Définition

La Leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques immatures des lignées médullaires myéloïdes, avec blocage de maturation (hyatus leucemicus), envahissant la moelle osseuse, le sang et parfois d'autres organes ou tissus. Cela aboutit à l'accumulation de cellules sanguines de nature myéloïde, les blastes, qui ont perdu en partie ou totalement leur capacité à se différencier. Elle s'accompagne toujours d'une insuffisance médullaire.

2. Épidémiologie - Etiologie

La LAM représente **10 à 15%** des hémopathies malignes, c'est un cancer **rare** qui est le plus souvent de **pronostic péjoratif**.

Les LAM sont plus fréquentes (70%) que les Leucémies Aigues Lymphoïdes (LAL) et touchent surtout les adultes. Elles représentent **75 à 80 % des cas de leucémie aiguë chez l'adulte** et 15 à 20 % chez l'enfant. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale est de 2,8 pour 100 000 personnes année chez l'homme et de 2,5 pour 100 000 personnes année chez la femme¹.

La France compte 2 000 nouveaux cas estimés en 2012 (environ 1 470 cas chez les hommes et 1 514 chez les femmes)¹. **Son incidence augmente avec l'âge**, avec un **âge médian de diagnostic de 63 ans**, elle est en revanche rare chez l'enfant et survient alors avant 2 ans ou après 15 ans.

L'étiologie est inconnue dans la majorité des cas, à l'inverse de certains cancers solides. Certains facteurs sont favorisants, c'est le cas des chimiothérapies anticancéreuses qui peuvent induire des hémopathies myéloïdes post chimiothérapie. **Deux classes de cytotoxiques** sont concernées et sont responsables de 10 % des LAM : il s'agit des **agents alkylants** (survenue 5 à 6 ans après l'exposition) et des **inhibiteurs de topoisomérase II** (associés à des translocations). Les autres causes identifiées sont des facteurs génétiques (telles que les anomalies chromosomiques constitutionnelles : trisomie 21 (risque multiplié par 150), maladie de Fanconi), le déficit en p53 (syndrome de Li-Fraumeni), les déficits immunitaires constitutionnels (ataxie-télangiectasie), l'exposition aux radiations ionisantes, aux toxiques, aux hydrocarbures benzéniques.

3. Diagnostic

Le patient présente dès le diagnostic des signes cliniques résultant de deux conséquences de la maladie : une **insuffisance médullaire et un syndrome tumoral** (prolifération des blastes).

Il n'y a pas de signes caractéristiques, la présentation est variable allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation en urgence dans un service spécialisé. L'insuffisance médullaire se traduit par des signes cliniques en rapport avec une anémie, d'installation rapide et de ce fait souvent mal tolérée ; des signes infectieux en rapport avec la neutropénie, classiquement de la sphère ORL (la porte d'entrée infectieuse doit toujours être recherchée). Le syndrome hémorragique cutané ou muqueux, de type purpura essentiellement, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, parfois aggravée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le **syndrome tumoral** quant à lui est inconstant et plus tardif avec présence possible de douleurs osseuses, splénomégalie, adénopathie.

Tous ces signes d'appel justifient la réalisation d'un hémogramme.

La recherche des signes de gravité (tableau 1) est indispensable, en effet ils doivent être redoutés notamment dans les **formes hyper leucocytaires (leucocytes > 50 Giga/L)**.

L'hyperleucocytose peut engendrer un syndrome de leucostase ou un syndrome de lyse tumorale avec un état de choc et une insuffisance rénale aiguë. D'autre part, un syndrome infectieux sévère, un syndrome hémorragique, une anémie importante, des signes neurologiques pouvant faire craindre une localisation méningée (essentiellement dans les formes hyper leucocytaires) ou encore un syndrome de leucostase viscérale (notamment pulmonaire ou cérébrale) peuvent imposer une **hospitalisation d'urgence**.

Examens indispensables à l'entrée	Motif	Conséquences
Hémogramme	Recherche de cytopénies et/ou de cellules anormales	Diagnostic et niveau de risque
Analyses biochimiques (ionogramme, urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie, uricémie, LDH, tests hépatiques)	Recherche d'un syndrome de lyse	Troubles métaboliques
Fibrinogénémie, TP, TCA	Mise en évidence de troubles de l'hémostase	Thrombopénie, CIVD
Hémocultures	Recherche d'un foyer infectieux	Fièvre, voire choc septique
Groupage ABO, Rhésus, RAE Sérologies VHB, VHC, VIH, CMV	Examens prétransfusionnels	

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; CMV : cytomégalovirus ; LDH : lactico-déshydrogénase ; RAE : recherche d'anticorps anti-érythrocytaires ; TCA : temps de céphaline activé ; TP : taux de prothrombine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

TABLEAU 1 : Évaluation biologique d'urgence d'une leucémie aiguë au diagnostic

Le diagnostic de LA nécessite la présence d'au moins **20 % de blastes sanguins et/ou médullaires** et repose avant tout sur des critères cytologiques et immunologiques des cellules leucémiques. Cependant, la présence de certaines anomalies suffit au diagnostic de LAM, quel que soit le pourcentage de blastes, c'est le cas des fusions *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11* et *PML-RARA*.

3.1 Numération Formule sanguine (NFS)

Le diagnostic de LAM repose en **première intention** sur l'examen de la NFS qui est toujours anormale. Elle permet d'**orienter le diagnostic**, laissant apparaître dans la forme typique une anémie normocytaire non régénérative la plupart du temps, une thrombopénie, une neutropénie ou agranulocytose d'emblée ainsi qu'une leucocytose très variable allant de la leucopénie à la l'hyperleucocytose majeure. Elle met également en évidence une blastose circulante avec hiatus leucémique. Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques).

3.2 Myélogramme

La ponction médullaire permet de réaliser l'**examen cytologique clé du diagnostic** : le myélogramme réalisé systématiquement **affirme le diagnostic et type la leucémie**. Il permet également de réaliser les prélèvements indispensables (cytogénétique, biologie moléculaire) pour la classification Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

3.2.1 Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent riche en cellules, pauvre en mégacaryocytes et contient par définition **au moins 20 % de blastes**. Dans les LAM, les blastes contiennent souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges dits azurophiles appelés corps d'Auer qui sont pathognomoniques (figure 1).

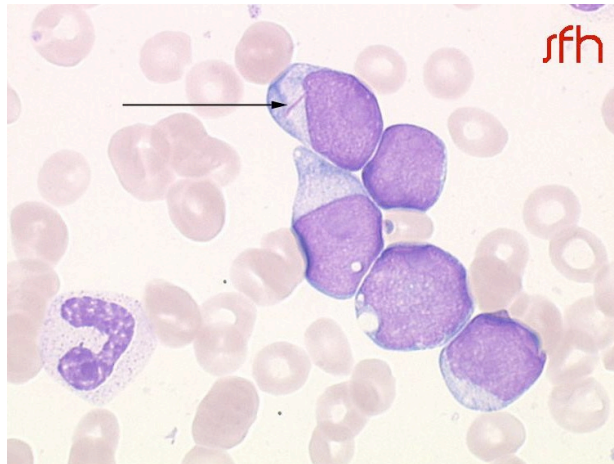


FIGURE 1 : Frottis sanguin montrant des blastes (en violet) avec la flèche montrant un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer, caractéristique des LAM.

3.2.2 Étude cytochimique

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la **myéloperoxydase** (MPO) dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la leucémie aiguë (figure 2).

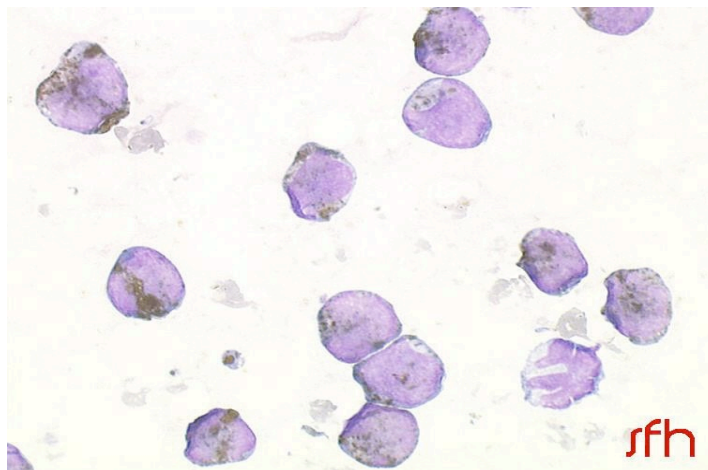


FIGURE 2 : Frottis sanguin montrant la réaction cytochimique positive qui se traduit par l'apparition de grains sombre dans les blastes

3.3 L'immunophénotypage des blastes

L'immunophénotypage consiste en l'étude par cytométrie en flux (CMF) de l'expression de divers antigènes de différenciation (membranaires ou intra-cytoplasmiques) des cellules sanguines ou de la moelle osseuse. Cet examen permet de **différencier les LAM des LAL, de diagnostiquer les phénotypes mixtes et de confirmer le diagnostic de LAM** (notamment certaines LAM indifférenciées : LAM 0 et rare : LAM 7). Il met en évidence la présence de profils antigéniques particuliers : LAIP (leucémie aberrant immunophenotype) qui permettent le suivi de la pathologie par l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD).

On recherche l'expression des antigènes spécifiques de certaines lignées cellulaires²

- les marqueurs d'immaturation (HLA-DR, CD34, CD38)
- les marqueurs de la lignée myéloïde (MPO, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD65, CD117)
- les marqueurs de la lignée lymphoïde B (CD10, CD19, CD20, CD22)
- les marqueurs de la lignée lymphoïde T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7)
- les marqueurs associés aux cellules NK (CD56)

D'autres marqueurs spécifiques peuvent être ajoutés au panel de base en cas de suspicion de LAM spécifique (par exemple le CD41, CD61 en cas de suspicion de LAM 7).

3.4 Le caryotype

Le caryotype reste actuellement un **examen indispensable** au diagnostic de toute LAM.

On retrouve des anomalies dans environ 55% des LAM chez l'adulte.

3.5 La biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire prennent une place de plus en plus importante dans la stratégie diagnostique et surtout pronostique des hémopathies malignes. **Environ 40% des LAM ont un caryotype normal**, l'identification au diagnostic d'anomalies moléculaires (FLT3- ITD, NPM1, CEBPA bi allélique que nous détaillerons plus bas) est indispensable à la stratification thérapeutique afin de proposer l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première rémission complète (RC).

Ces altérations génétiques constituent également des marqueurs potentiels de suivi de la maladie résiduelle ou encore des cibles thérapeutiques médicamenteuses.

3.6 Principaux diagnostics différentiels

En pratique, ils se posent peu quand les signes cliniques conduisent à réaliser et à interpréter correctement un hémogramme.

Chez l'adolescent, dans les **syndromes mononucléosiques** (mononucléose infectieuse) le tableau clinique peut être inquiétant quand il associe une asthénie profonde, une poly-adénopathie et une angine fébrile. L'hémogramme montre alors une hyperleucocytose constituée de lymphocytes basophiles à tous les stades de l'immunostimulation, à bien différencier des blastes leucémiques.

Par définition, les syndromes myélodysplasiques se différencient des LAM par une blastose médullaire et sanguine inférieure à 20 %.

4. Survie

La survie globale ne s'est pas beaucoup améliorée ces trente dernières années, avec un taux de survie à 5 ans voisin de 20% sur la période 2005-2010 pour les deux sexes³ (figure 3). La LAM reste une maladie de **très mauvais pronostic caractérisée par un excès de mortalité dans les deux premières années après le diagnostic.**

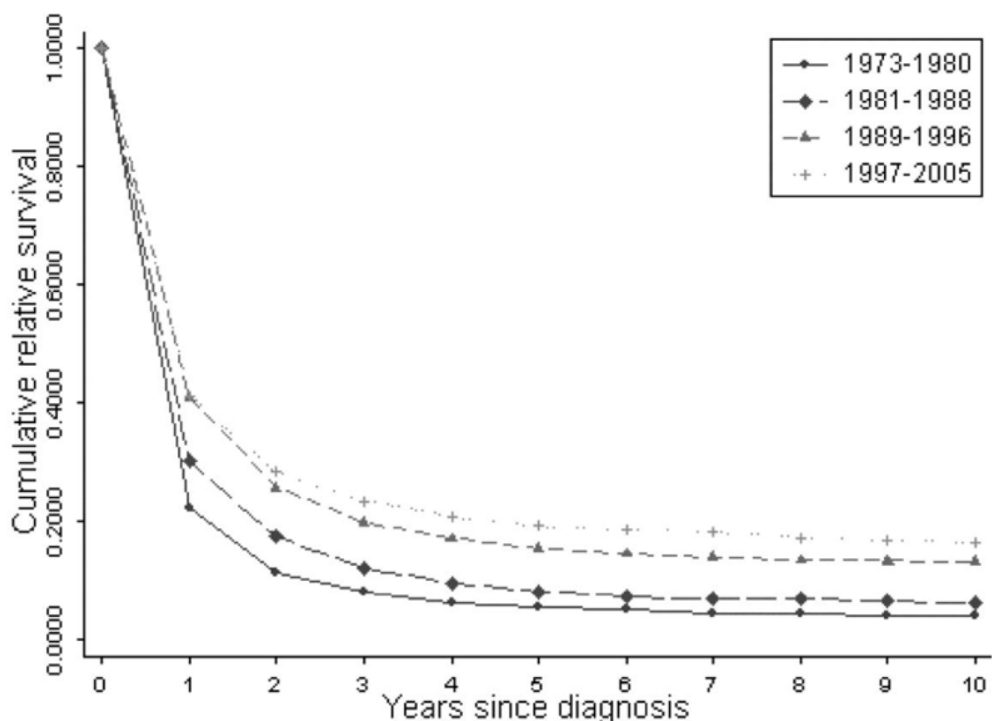


FIGURE 3: Survie cumulative des patients atteints de LAM après le diagnostic⁴

On observe toutefois une survie plus élevée chez les patients jeunes (proche de 60 %) alors qu'elle est proche de 30 % entre 55 et 65 ans puis s'effondre à 3 % à 75 ans et plus (figure 4).

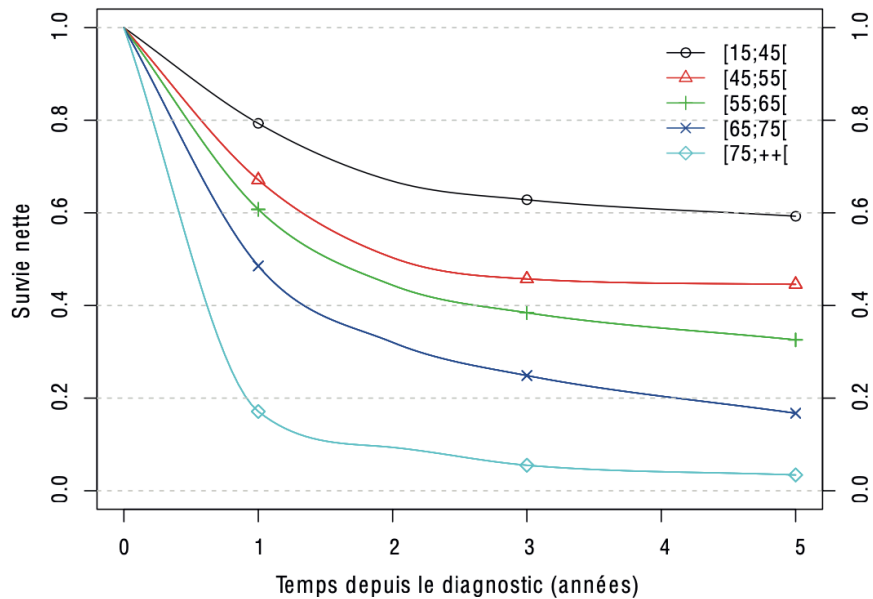


FIGURE 4 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps en fonction du diagnostic ⁵

* Survie nette est définie comme la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié.

5. Marqueurs pronostics

Le pronostic des patients est très hétérogène. De nombreux facteurs influencent le pronostic de la maladie, ils peuvent être liés au patient, à la maladie ou au traitement. Ils diffèrent selon si l'on se situe en phase pré ou post thérapeutique. Avant le traitement le pronostic repose en grande partie sur les caractéristiques propres des blastes à travers l'analyse du caryotype et des anomalies moléculaires².

5.1 Marqueurs liés au patient

En premier lieu, l'âge est un des facteurs pronostics principaux. Il est corrélé à l'état général du patient, à ses comorbidités ainsi qu'à une tolérance décroissante vis-à-vis des chimiothérapies et un taux d'échec d'induction plus important (constituant le plus souvent un frein à l'administration de chimiothérapies intensives ainsi qu'à l'allogreffe de CSH²).

L'âge est intrinsèquement lié aux caractéristiques génétiques des LA. L'incidence des anomalies dites « favorables » diminue avec l'âge au fur et à mesure que celle des anomalies cytogénétiques défavorables augmente ^{6,7}.

Le pronostic, plus péjoratif, des patients âgés est aussi lié à la plus grande fréquence de LAM secondaires à une myélodysplasie ou un syndrome myéloprolifératif ou encore à l'augmentation des phénotypes de résistance aux traitements (multidrug resistance).

Le taux de RC chez les patients âgés de moins de 60 ans est de 75 % avec des taux de survie à 5 ans d'environ 35 à 40 %. Par contre, pour les patients âgés de plus de 60 ans, les taux de RC ne dépassent pas 45 à 55 % avec moins de 10% de survie à long terme ⁸ (figure 5).

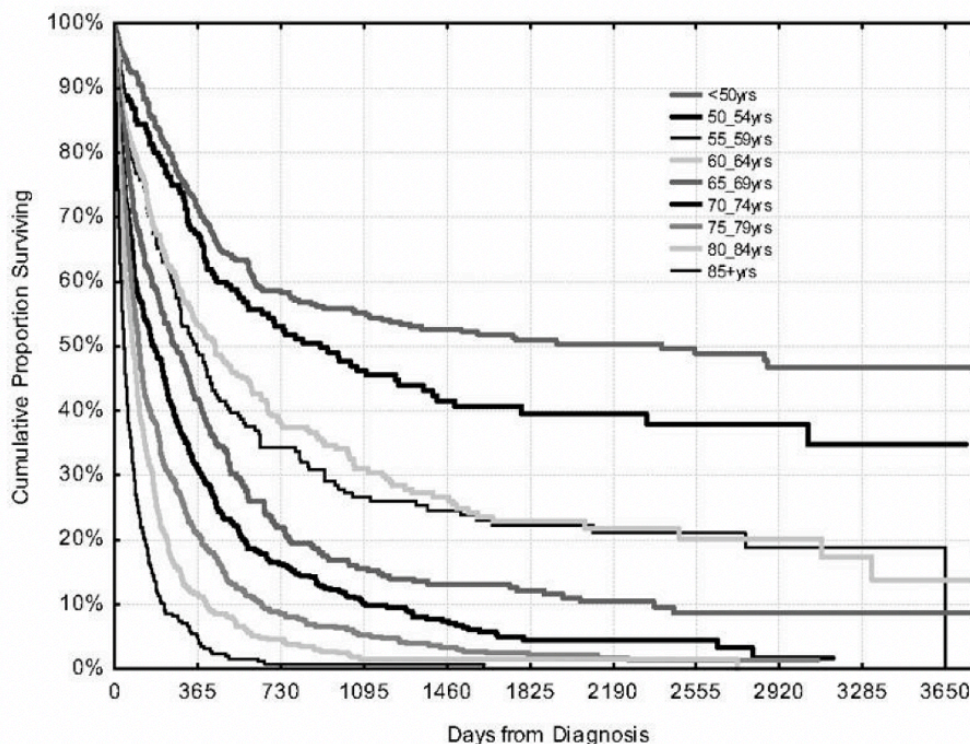


FIGURE 5 : Survie globale en fonction de l'âge tout traitement confondu ⁹

Les comorbidités (telles que l'obésité), les insuffisances multi-organes (rénale, hépatique, cardio-pulmonaire) et l'altération de l'état général (évaluée par l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) sont également des facteurs de mauvais pronostic du fait de l'utilisation sub-optimale des traitements.

Les autres facteurs pronostics comprenant le sexe, l'ethnie, le terrain génétique (pharmacogénomique : modifiant le métabolisme de certains agents cytotoxiques ; maladie génétique sous-jacente) influencent également le pronostic.

5.2 Marqueurs caractéristiques de la maladie

La **leucocytose initiale** (au moment du diagnostic)

C'est un facteur pronostic important, quel que soit le groupe de patient étudié. En effet **l'hyperleucocytose dans les LAM est un facteur de mauvais pronostic** associé à un taux de mortalité plus élevé et à un risque plus important d'invasion du SNC (leucostase cérébrale) et pulmonaire. Les patients sont plus à risque de développer des hémorragies cérébrales, des défaillances respiratoires et des rechutes par envahissement neuro-méningé¹⁰. Elle est plus souvent associée à certaines anomalies moléculaires comme les mutations NPM1 et FLT3¹¹ (qui seront détaillées plus tard). Il est observé pour les patients ayant une hyperleucocytose au diagnostic (GB > 50G/L) une réduction significative du taux de RC avec un risque plus important de rechute¹⁰.

La cytologie permet de classer suivant la classification French-American-British (FAB) les LAM M0 (indifférenciées), M6 (érythroblastiques) et M7 (mégacaryoblastiques) comme étant des LAM de plus mauvais pronostic.

Le **caractère secondaire**

Dans les LAM secondaires, le traitement de chimiothérapie est un facteur indépendant de mauvais pronostic¹². La valeur pronostique des LAM secondaires à une myélodysplasie est encore discutée^{13,14}.

Certaines hypothèses pourraient expliquer ce pronostic comme la persistance de la maladie primitive, les lésions d'organes liées aux traitements antérieurs, la diminution du pool de CSH, une immunodépression chronique et une inefficacité du support transfusionnel.

La cytogénétique

Lors du diagnostic d'une LAM, le caryotype est le facteur pronostique indépendant le plus robuste de la prédiction de la réponse thérapeutique et du risque de rechute. Il a donc toute sa place dans l'adaptation de la stratégie thérapeutique au diagnostic et notamment l'indication d'une allogreffe de CSH en première RC. Les anomalies cytogénétiques retrouvées catégorisent les LAM en trois groupes distincts¹⁵ :

- les **LAM de bon pronostic** qui regroupent les anomalies suivantes : t(15;17), t(8;21) et inv(16)
- les **LAM de pronostic défavorable** (caryotype complexe, monosomie 5, délétion 5q, monosomie 7, des anomalies 3q ou les anomalies 17p)
- les LAM de **pronostic intermédiaire**. Ce dernier groupe est composé des caryotypes normaux et des anomalies cytogénétiques ne correspondant pas aux deux autres groupes. Il est donc très hétérogène en termes de réponse aux traitements.

Certaines anomalies, telles que les délétions 7q et les t(6;9), sont considérées soit de risque intermédiaire soit de haut risque. Les LAM 11q23/MLL ont également un pronostic différent en fonction du partenaire : la t(9;11) appartient au groupe intermédiaire, la t(11;19) appartient soit au groupe intermédiaire, soit au groupe défavorable, enfin les autres LAM 11q23/MLL sont considérées de pronostic défavorable chez l'adulte (figure 6).

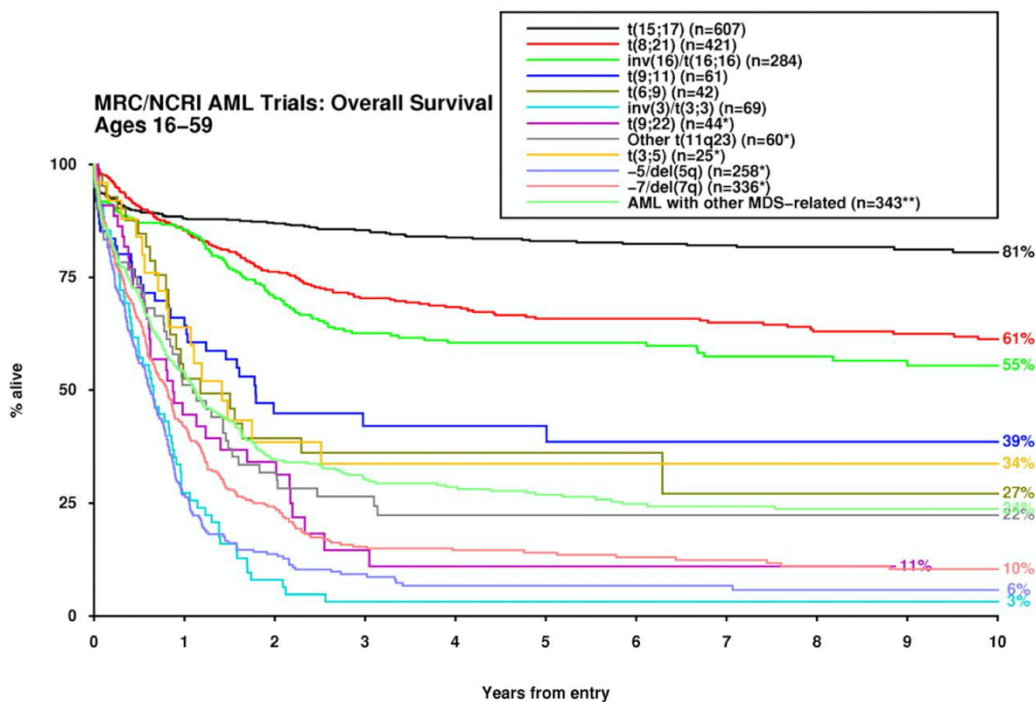


FIGURE 6: Impact de la cytogénétique sur la survie globale des LAM¹⁵

La biologie moléculaire

Dans les années 2000, la caractérisation moléculaire des LAM a été un grand succès, permettant ainsi une stratification pronostique moléculaire¹⁶, par la mise en évidence d'un nombre très important d'altérations moléculaires, notamment dans le vaste groupe très hétérogène des LAM à caryotype normal (LAM-CN)¹⁷(représentant 40 à 50% de l'ensemble des LAM).

Afin d'homogénéiser les différentes études et d'intégrer les nouvelles données moléculaires et notamment le statut mutationnel de NPM1, CEBPA, et FLT3-ITD aux données cytogénétiques, un groupe d'expert a proposé une nouvelle classification pronostique (tableau 2).

Les mutations bi alléliques de CEBPA et les mutations de NPM1 sans FLT3 muté ITD (ou positif faible dans les dernières études) définissent des entités dites « favorables » de LAM quel que soit la cytogénétique².

Enfin, il faut noter que si les duplications en tandem de **FLT3 (FLT3-ITD)**, qui concernent **10 à 24 %** des LAM, sont reconnues pour **leur impact pronostique péjoratif**, elles ne définissent pas une entité **distincte puisqu'elles sont très souvent retrouvées en association à d'autres anomalies génétiques.**

Risque	Anomalies génétiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3-ITD</i> ou <i>FLT3-ITD</i> faible ^{a,b} <i>CEBPA</i> muté biallélique ^b
Intermédiaire	<i>NPM1</i> muté avec <i>FLT3-ITD</i> élevé ^{a,b} <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> ou <i>FLT3-ITD</i> faible ^{a,b} t(9;11)(p21.3;q23.3) ; <i>MLL3-KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées dans les autres groupes de risque
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3) ; réarrangement de <i>KMT2A</i> sauf t(9;11)(p21.3;q23.3) t(9;22)(q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> -5 ou del(5q) ; -7 ; -17/anomalie 17p Caryotype complexe ^c , caryotype monosomique ^d <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3-ITD</i> élevé ^{a,b} <i>RUNX1</i> muté ^e <i>ASXL1</i> muté ^e <i>TP53</i> muté ^f

^a Ratio de l'aire sous la courbe (ASC) « *FLT3-ITD* » sur l'ASC « *FLT3* sauvage » (faible si <0,5 ; élevé si ≥ 0,5).

^b Quelles que soient les anomalies cytogénétiques associées.

^c Défini par la présence de trois anomalies ou plus (en l'absence des autres translocations/inversions récurrentes).

^d Défini par la présence d'une monosomie (sauf -X ou -Y) associée à au moins une autre monosomie ou une anomalie structurale, à l'exclusion d'une t(8;21) ou inv(16)/t(16;16).

^e Mutation ne modifiant pas le pronostic des anomalies de risque favorable.

^f Mutation fréquemment associée à un caryotype complexe ou monosomique.

TABEAU 2 : Classification pronostique des LAM basée sur les données cytogénétiques selon l'European Leukemia Network ²

De nouveaux travaux sont en cours afin de créer de nouveaux modèles statistiques à plusieurs niveaux pouvant prédire avec précision la probabilité de rémission, de rechute et de mortalité¹⁸

6. Classifications diagnostiques et pronostiques

Les premières classifications des LAM fondées uniquement sur les aspects cytologiques des blastes ont été remplacées par des groupes pronostiques incluant les résultats du caryotype puis les données moléculaires, transcrits de fusion et actuellement les données de mutations.

6.1 Classification Franco- Américano-Britannique (FAB)

Proposée en 1976 puis révisée en 1985 par le French-American-British Coopérative Group, la classification FAB catégorise les LAM selon des critères cytologiques et cytochimiques (MPO et estérases). Elle permettait d'une part de distinguer les LAM des LAL et d'autre part de classer les LAM selon leur degré de différenciation myéloïde ou monocytaire^{19, 20}.

Elle définit **8 sous types de LAM** décrits dans le tableau 3 et **ne présente qu'une valeur pronostique limitée** (pronostic péjoratif des LAM 0, LAM 6, LAM 7 de l'adulte et pronostic favorable des LAM 3 et LAM 4E0).

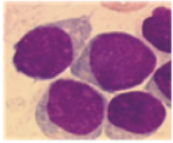
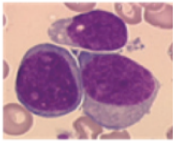
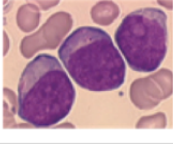
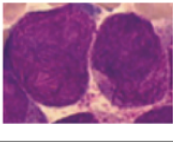
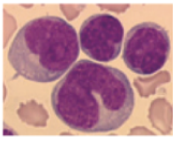
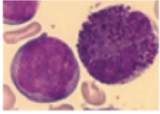
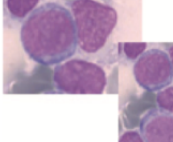
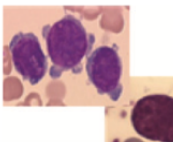
Classification FAB	Cytologie	Cyto chimie	Immunologie	Cytogénétique/génétique
LAM avec différenciation minimale (M0) Blastes indifférenciés		MPO- Estérases-	CD34 +, CD38 +, HLA-DR + CD117 + CD13 + CD33 +/- CD15 - Marqueurs lymphoïdes -	Caryotype complexe : -5/del5q,-7/del7q, trisomie 8, del11q Trisomie 13 (15 %) Mutations <i>RUNX1</i> (30 %) Mutations <i>FLT3</i> (20 %)
LAM sans maturation granuleuse (M1) < 10 % de maturation granuleuse Corps d'Auer +/-		MPO +	CD34 + HLA-DR + CD117 + CD13 + CD33 +	Caryotype souvent normal (mutations <i>NPM1</i> ou <i>CEBPA</i>)
LAM avec maturation granuleuse (M2) ≥ 10 % de maturation granuleuse Corps d'Auer +++		MPO +	CD34 +/- HLA-DR + CD117 + CD13 + CD33 +	t(8;21) t(6;9) (présence d'un excès de basophiles)
LAM promyélocytaire avec PML-RARA (M3) Promyélocytes anormaux Fagots de corps d'Auer		MPO +++	CD34 - HLA-DR - CD13 + CD33 +	t(15;17)
LA myélomonocytaire (M4) Myéloblastes Promyélocytes		MPO + Butyrate estérase +	Myéloblastes : CD34 + HLA-DR + CD15 + CD65 + Promonocytes : CD4 +, CD14 +, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD36 +, CD68 +, CD163 +, lysozyme +	Inv16: présence d'éosinophiles anormaux 
LA monoblastique/monocytaire (M5) Myéloblastes Promyélocytes		MPO +/-	CD117 +, CD34 +/-, CD13+/-, CD15 +/-, CD65 +/-, CD4 +, CD14 +/-, CD11b +, CD11c +, CD64 +, CD68 +, CD36 +, lysozyme +	t(9;11) Anomalies du 11q t(8;16) (érythrophagocytose)
LA érythroïde pure (M6) > 80 % d'érythroblastes > 30 % de proérythroblastes		MPO -	CD34 -, HLA-DR -, CD117 +/- GPA+/-, CD36+/-	Caryotype complexe
LA mégacaryoblastique (M7) > 50 % des blastes d'origine mégacaryocytaire Micromégacaryocytes		MPO -	CD45 -, CD34 -, HLA-DR - CD41 +, CD61 +, CD36 +	t(1;22) Trisomie 21 (mutations <i>GATA1</i>) (proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21)

TABLEAU 3 : Les différents types cytologiques de leucémie aiguë myéloïde selon l'ancienne classification French-American-British et leurs principales caractéristiques

6.2 Classifications de l'OMS

La classification OMS élaborée en 2001 et révisée en 2008 et 2016, a développé **une nouvelle classification**²¹ en y intégrant les caractéristiques cytogénétiques, moléculaires ainsi que les antécédents pathologiques et thérapeutiques des patients. Cette classification permet une catégorisation de plusieurs entités de LAM ayant une présentation clinique, une évolution et une réponse différente aux traitements. Elle a également abaissé en 2002 à **20 le pourcentage de blastes médullaires nécessaires pour poser le diagnostic en cytologie** (historiquement le seuil était à 30%). Elle aborde ainsi la **notion de dysplasie dans les LAM** afin d'apporter un **caractère pronostic en termes d'évolution et de réponse au traitement à la classification**.

Grâce aux progrès de la cytogénétique et à une meilleure compréhension des mécanismes de leucémogénèse, cette classification n'a cessé d'évoluer et de s'affiner ces dernières années avec une dernière version publiée en 2016 permettant la **reconnaissance des LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes et entités provisoires avec mutations des gènes NPM1 et CEBPA**²².

Actuellement ces critères permettent de **classer près de 80% des LA et cette classification constitue la base de la classification des LAM**.

On retrouve ainsi 6 catégories de LAM caractérisées dans le tableau 4.

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)
LAM avec anomalies génétiques récurrentes
- LAM avec t(8;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
- LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i>
- LA promyélocytaire avec <i>PML-RARA</i>
- LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3) ; <i>MLLT3-KMT2A</i>
- LAM avec t(6;9)(p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i>
- LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i>
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3) ; <i>RBM15-MKL1</i>
- LAM avec <i>BCR-ABL1</i> (entité provisoire)
- LAM avec mutation de <i>NPM1</i>
- LAM avec mutations bialléliques de <i>CEBPA</i>
- LAM avec mutation de <i>RUNX1</i> (entité provisoire)
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasie
Hémopathies myéloïdes post-chimiothérapie
LAM sans autre spécification
- LAM avec différenciation minimale
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique/monocytaire
- LA érythroïde pure
- LA mégacaryoblastique
- LA à basophiles
- LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)
Sarcomes myéloïdes
Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down

TABLEAU 4 : Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon l'Organisation mondiale de la Santé de 2016

6.3 Classification de l'European Leukemia Network (ELN)

La classification de l'ELN 2010 a affiné les sous-groupes pronostiques en reprenant les données de l'OMS et en y ajoutant des sous-groupes basés sur les mutations des gènes *FLT3*, *NPM1* et *CEBPA*² (tableau 5).

Risque	Anomalies génétiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3</i> -ITD ou <i>FLT3</i> -ITD faible ^{a,b} <i>CEBPA</i> muté biallélique ^b
Intermédiaire	<i>NPM1</i> muté avec <i>FLT3</i> -ITD élevé ^{a,b} <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3</i> -ITD ou <i>FLT3</i> -ITD faible ^{a,b} t(9;11)(p21.3;q23.3) ; <i>MLLT3-KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées dans les autres groupes de risque
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) ; <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3) ; réarrangement de <i>KMT2A</i> sauf t(9;11)(p21.3;q23.3) t(9;22)(q34.1;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; <i>GATA2</i> , <i>MECOM</i> -5 ou del(5q) ; -7 ; -17/anomalie 17p Caryotype complexe ^c , caryotype monosomique ^d <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3</i> -ITD élevé ^{a,b} <i>RUNX1</i> muté ^e <i>ASXL1</i> muté ^e <i>TP53</i> muté ^f

^a Ratio de l'aire sous la courbe (ASC) « *FLT3*-ITD » sur l'ASC « *FLT3* sauvage » (faible si < 0,5 ; élevé si ≥ 0,5).

^b Quelles que soient les anomalies cytogénétiques associées.

^c Défini par la présence de trois anomalies ou plus (en l'absence des autres translocations/inversions récurrentes).

^d Défini par la présence d'une monosomie (sauf -X ou -Y) associée à au moins une autre monosomie ou une anomalie structurale, à l'exclusion d'une t(8;21) ou inv(16)/t(16;16).

^e Mutation ne modifiant pas le pronostic des anomalies de risque favorable.

^f Mutation fréquemment associée à un caryotype complexe ou monosomique.

TABLEAU 5 : Classification pronostique des LAM basée sur les données cytogénétiques selon l'European Leukemia Network ²

7. Les anomalies moléculaires

Elles sont un élément capital de la classification des LAM.

Leur intérêt est à la fois **diagnostic et pronostic** mais aussi **prédictif** de la réponse à certains traitements. Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) permettent d'établir une **carte d'identité moléculaire de chaque leucémie et de mieux individualiser la prise en charge thérapeutique.**

Les mutations.

Leur recherche a été entreprise dans le but de démembrer le groupe de caryotype de pronostic intermédiaire. Les premiers gènes analysés ont été les gènes FLT3, NMP1 et CEBPA dont les mutations uniques ou associées ont permis d'affiner le pronostic des caryotypes normaux.

Dans le groupe de pronostic intermédiaire, les patients présentant la mutation ITD du gène FLT3 ont un moins bon pronostic surtout si le nombre d'allèles mutés est élevé. Elles seront détaillées dans la partie II.

8. Stratégie thérapeutique

Les LAM sont des urgences thérapeutiques. Dans ce cadre, le dispositif d'annonce peut être adapté dans un premier temps, annonce de l'urgence de la situation et de la mise en route du traitement et dans un second temps, annonce du diagnostic précis avec les résultats biologiques complets et l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les patients doivent être informés des bénéfices attendus et des effets indésirables potentiels des thérapeutiques disponibles dans leur situation ainsi que de l'intérêt de participer à un essai clinique.

La prise en charge des LAM présente plusieurs obstacles : le risque infectieux, le risque d'échec de rémission, le risque de rechute (figure 7). Il faut donc qu'elle soit adaptée de la façon la plus précise au patient car le taux de survie à long terme (5 ans) reste faible.

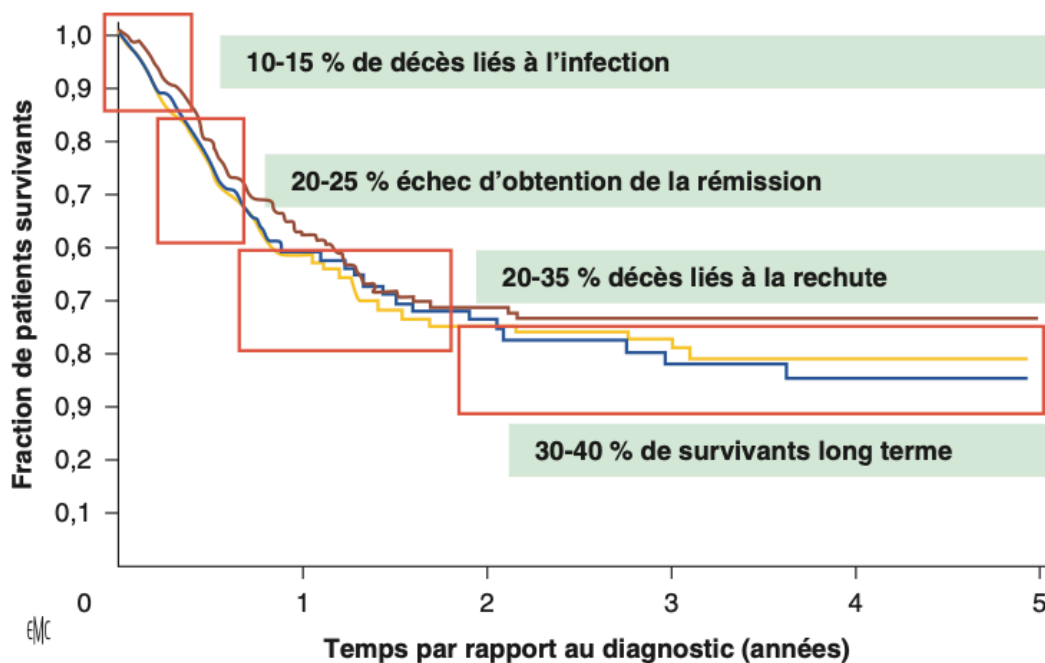


FIGURE 7 : Problématique du traitement des LAM

8.1 Données historiques

Au XIX^{ème} siècle, les traitements utilisés étaient purement palliatifs, combinant fortifiants et analgésiques. La description des groupes sanguins par Karl Landsteiner en 1905 a permis l'utilisation progressive des transfusions pour lutter contre l'anémie et les hémorragies dans les LA. Une des premières thérapeutiques spécifiques a été l'injection intra-médullaire de colchicine (en raison de la mise en évidence de son action inhibitrice sur les mitoses végétales)²³. Si l'efficacité de ces dernières a été remise en cause, le résultat transitoire mais toutefois spectaculaire des premières tentatives d'exsanguino-transfusion par Marcel Bessis et Jean Bernard en 1947 a permis l'obtention des premières remissions, souvent incomplètes de LA²⁴. Les rechutes étaient néanmoins systématiques et de moins en moins sensibles à ce traitement²⁵ par ailleurs difficile à mettre en œuvre puisqu'il nécessitait de grandes quantités de sang frais.

Parallèlement, outre-Atlantique commençait les débuts de la chimiothérapie des LA, avec Sidney Farber et ses collaborateurs du *Children's Hospital* de Boston qui annoncèrent en juin 1948 des remissions temporaires chez 16 enfants traités avec de l'aminoptérine, un antagoniste de l'acide folique²⁶. Par la suite, d'autres anti-foliques ont été testés, notamment l'améthoptérine, jugé plus efficace et moins toxique par voie orale, commercialisé sous le nom de méthotrexate, qui devint par la suite l'anti-folique de référence. L'association anti-folique/cortisone a été remplacée par

l'association triple de 6-mercaptopurine, améthoptérine et cortisone, qui était considérée en 1964 comme le meilleur traitement alors disponible.

En 1965, des études américaines suggérant un effet du mitoguazone sur les LAM, une triple association de 6-mercaptopurine, mitoguazone et améthoptérine a permis l'obtention de 38 % de RC, néanmoins accompagnée d'une importante toxicité digestive et hématologique²⁷.

En 1967, les chimiothérapeutes ont commencé à utiliser la rubidomycine combinée à d'autres agents de chimiothérapies.

Des désaccords entre différentes équipes concernant les doses utilisées, la durée du traitement, la sensibilité selon l'âge ou selon le type cytologique et cytochimique²⁸ ont abouti à la création en 1954 du groupe coopératif CALGB (*Cancer And Leukemia Group H*), au sein du *National Cancer Institute* en Amérique.

En France, le premier groupe à s'être constitué est le groupe BGMT (Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse) en 1984 puis le groupe GOELAMS en 1986 par son regroupement avec des centres d'Hématologie de l'Ouest, des centres Parisiens. Le groupe ALFA (Acute Leukemia French Association) est un autre groupe français, réunissant des centres de Paris, Lyon et Lille notamment.

8.2 Stratégies thérapeutiques de première ligne

Le choix du traitement de **première ligne** prend en compte **l'âge physiologique** du patient, son **état général** et ses **comorbidités**. La survie des patients âgés traités par une chimiothérapie standard est habituellement meilleure que par chimiothérapie à faible dose³¹. La décision de traiter ou non de façon intensive est donc très importante et ne dépend pas seulement de l'âge mais surtout des comorbidités du patient en plus de la classification pronostique.

Les LAM hyperleucocytaires posent un problème de décès précoce lié à la leucostase et/ou au syndrome de lyse tumorale, un traitement myélofreinateur par hydroxyurée³⁰ (HYDREA®) a permis de réduire sensiblement ce risque. Cependant une prise en charge reposant seulement sur des soins de support et sur l'HYDREA® pour diminuer l'hyperleucocytose permet d'espérer une survie de quelques semaines au mieux.

8.2.1 Sujets éligibles à un traitement intensif

8.2.1.1 Chimiothérapie d'induction

C'est la **première phase du traitement** qui consiste en une **réduction tumorale afin d'obtenir une RC** caractérisée par **3 critères** : une proportion de blastes médullaires inférieure à 5% des cellules nucléées et dont le cytoplasme ne contient pas de corps d'Auer, absence de localisation extra-hématologique de cellules immatures et un hémogramme qui tend à se normaliser (PNN > 1 G/L, PL > 100 G/L, indépendance des transfusions sanguines).

Réalisée lors d'une hospitalisation d'au minimum un mois, ce traitement comporte une ou deux cures de polychimiothérapie et comprend 4 phases :

- la réduction blastique
- l'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines)
- la régénération
- la rémission

L'absence de cette RC de même que la perte de RC sont toujours corrélées à une diminution du taux de survie. L'obtention d'une aplasie non blastique à l'issue de l'induction est considérée par certains comme un facteur essentiel de la réponse thérapeutique et d'une bonne chimio sensibilité. Son absence doit faire renforcer la thérapeutique mais augmente le risque infectieux (notamment fongique) ainsi que la toxicité cutanée, cardiaque et hépatique. La fin d'aplasie (J 25-J 30) est en général annoncée par une augmentation des leucocytes et/ou des plaquettes. L'absence de sortie d'aplasie ou une correction de la neutropénie sans correction de thrombopénie doit faire suspecter un échec complet ou partiel du traitement d'induction et une chimiorésistance primaire de mauvais pronostic³¹. Il en va de même si la blastose médullaire persiste à J16 en post induction³².

L'obtention d'une **RC morphologique (mRC)** est définie par la présence de moins de 5% de blastes en post induction et est un facteur prédictif d'une meilleure survie.

Cependant, l'obtention d'une mRC n'exclut pas la possibilité de rechuter, ce qui indique que ce critère n'est pas assez sensible.

Le schéma est resté quasiment inchangé depuis une trentaine d'année si ce n'est quelques adaptations de doses et l'amélioration des soins de support.

Ce schéma appelé **3+7**³³ associe **deux drogues** : un agent intercalant, **une anthracycline** (plus fréquemment la daunorubicine ou l'idarubicine), pendant **3 jours** et un analogue nucléosidique de la pyrimidine (la **cytarabine**) pendant **7 jours**. La phase d'aplasie dure environ 4 semaines.

En France, le schéma actuellement suivi pour les patients jeunes est celui du protocole BIG-1 comparant l'idarubicine forte dose à la daunorubicine (fortes doses d'**idarubicine** à 9 mg/m²/j pendant 5 jours ou **daunorubicine** à 90 mg/m²/j pendant 3 jours) associées à 7 jours de cytarabine (100 à 200 mg/m²) en perfusion continue. Il a permis d'obtenir des taux de **RC dans 60 à 80%** chez les **patients les plus jeunes** et **40 à 60% de RC** chez les **patients plus âgés**^{34,35}. Décrit pour la première fois par Yates et al. en 1973³⁶ (aux doses suivantes : aracytine 100 mg/m²/j pendant 7 jours et daunorubicine 45 mg/m²/j pendant 3 jours), il permettait d'obtenir 63 % de RC dans l'étude pilote de Yates, et ceci a été confirmé par plusieurs autres études, toutes rapportant des taux de RC entre 60 et 70 %.

La dose de **daunorubicine** est passée de 45 mg/m² à 90 mg/m² devant l'augmentation significative des taux de RC et de la survie globale sans augmentation de la toxicité^{37,38}.

En 2018, il a été démontré dans l'essai randomisé SAL-DaunoDouble que la dose de daunorubicine à 60mg/m² était aussi efficace qu'à 90mg/m², et de ce fait de nombreux centres en France utilisent cette dose en induction.

L'**idarubicine**, seconde anthracycline utilisée dans le traitement d'induction des LAM présente plusieurs avantages comparés à la daunorubicine : elle est plus lipophile permettant donc une meilleure distribution intracellulaire et possède une demi-vie plus longue.

De nombreuses études randomisées essayent de mettre en place de nouveaux protocoles utilisant des doses supérieures d'anthracycline³⁹ ou de cytarabine⁴⁰, l'utilisation d'une forme liposomale⁴¹. Le **gemtuzumab ozogamicine** (Mylotarg®) est un anticorps humanisé anti CD33 couplé à calichéamicine (toxine) qui est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement des LAM d'expression positive au CD33 de novo à partir de 15 ans. Il a montré un bénéfice en chimiothérapie d'induction⁴², chez les patients à risque favorable ou intermédiaire en présence de la mutation de FLT3-ITD⁴³.

L'utilisation d'analogues de purines comme la clofarabine⁴⁴ semble renforcer la chimiothérapie d'induction des patients de plus de 50 ans et à caryotype défavorable.

Des spécificités sont retrouvées pour la LAM3 selon la classification FAB, l'induction doit comporter de l'acide tout-trans rétinoïque ATRA ou trétinoïne (Vésanoid®) et du trioxyde d'arsenic (Trisenox®). Ce traitement peut être associé ou non à une anthracycline.

8.2.1.2 Chimiothérapie de consolidation

La deuxième étape du traitement consiste en une phase de **consolidation** de la rémission à l'aide de cures de cytarabine à dose élevée. Elle a pour objectif de prévenir une rechute et commence après la RC clinique et biologique. Il comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapie : le schéma d'injection, le nombre de cycles et la dose varient en fonction de la catégorie des patients.

C'est à ce moment-là que peut être proposée une greffe de CSH, précédée d'une chimiothérapie intensive.

Depuis les années 1990, elle reposait sur l'administration de cytarabine à fortes doses (**HDAC** 2 à 3 g/m² toutes les 12 heures pendant trois jours), en cures répétées trois ou quatre fois, sur la base d'une étude du CALGB⁴⁵ comparant des hautes doses de cytarabine à des doses de 200 et 400 mg/m².

Des études plus récentes se sont intéressées à déterminer la dose et le nombre de cures nécessaires afin d'obtenir une efficacité optimale et une toxicité limitée^{46,47} et l'intérêt des consolidations multi-agents^{48,49}. Il en résulte une **absence de supériorité des hautes doses de cytarabine par rapport aux doses intermédiaires**, l'absence de supériorité du bras multi agents versus cytarabine en monothérapie sauf dans le groupe défavorable et préconisent la réalisation de 2 à 4 cures de cytarabine en l'absence d'allogreffe.

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

8.2.1.3 Traitement d'entretien

Il s'agit de thérapies administrées par voie orale, combinées à la chimiothérapie intensive pendant les cycles d'induction et de consolidation, et parfois en traitement d'entretien après la fin des cycles de consolidation ou après allogreffe, dans certains types de LAM.

Il est habituellement réalisé en ambulatoire

8.2.2 Sujets non éligibles à un traitement intensif

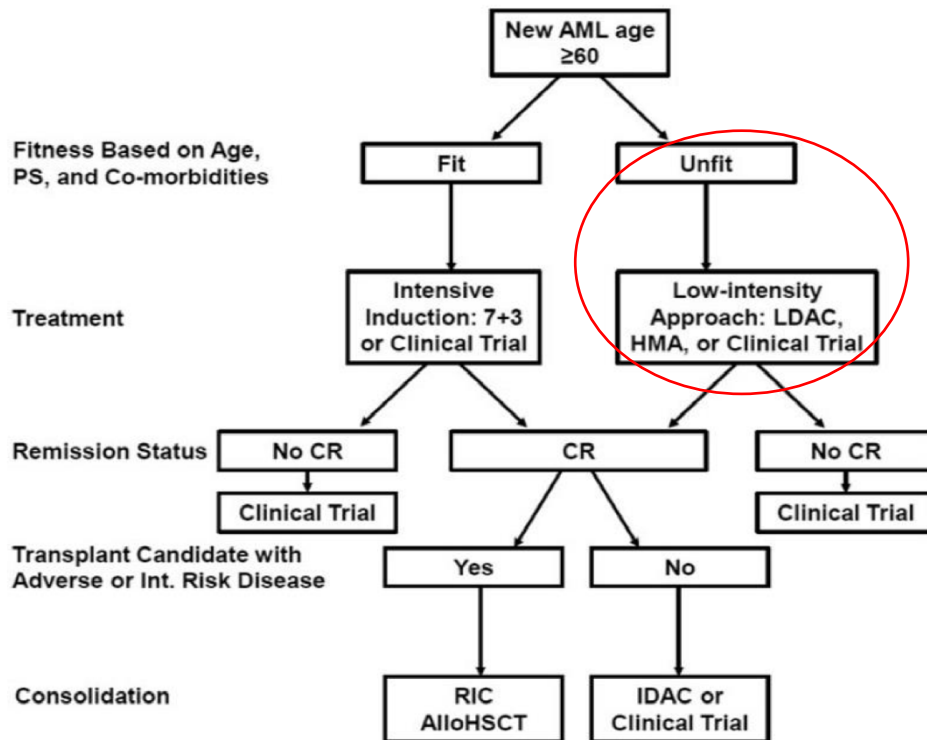


FIGURE 8 : Options thérapeutiques chez les sujets de plus de 60 ans ⁵⁰

Le pronostic péjoratif des LAM du sujet âgé est lié à la pathologie mais également aux patients. L'état général, la présence de comorbidités, et l'évaluation des dysfonctionnements des organes sont des critères à évaluer.

En cas d'impossibilité de débiter cette chimiothérapie intensive, **l'inclusion dans les protocoles d'essai clinique** reste la priorité absolue. Toutefois, le traitement peut reposer sur l'utilisation de **cytarabine à faible dose**. Il peut être également proposé aux patients deux agents déméthylants : **l'azacitidine et l'azacitidine** (pour les patients ayant moins de 30% de blastes) ont montré des résultats à moyen terme^{40, 41}. En effet, ils présentent souvent un bon profil de tolérance ce qui permet de les utiliser chez le sujet âgé, mais le mécanisme d'action explique un délai d'action relativement long nécessitant plusieurs cycles (6 cycles pour l'azacitidine) avant de pouvoir évaluer son efficacité. De ce fait, ces thérapies ne sont pas adaptées aux LAM proliférantes.

L'**aracytine** en sous cutanée peut aussi être proposée.

En parallèle, des **soins de support** peuvent être mis en place si nécessaire (injections de G-CSF⁵¹, transfusions de plaquettes et de globules rouges).

La **guadécitabine** a été testée selon différents schémas et nécessite d’autres études ⁵².

Après deux décennies où l’essentiel de la prise en charge des LAM a reposé sur l’association d’antracyclines/cytarabine et l’allogreffe de cellules souches, de nouvelles approches permettent d’espérer une amélioration du pronostic.

L’introduction de **substances épigénétiques, des thérapies ciblées** ainsi que de nouvelles approches de **l’immunothérapie** (en particulier les anticorps bi-spécifiques et les CART-cells) sont en passe de transformer la prise en charge des LAM et leur pronostic.

8.2.3 Thérapies ciblées

L’apport de la biologie moléculaire ces dernières années a permis de proposer des nouveaux traitements dits ciblés en première intention dans le traitement d’induction ou de consolidation ou en seconde intention en cas de rechute. En effet, de nouvelles drogues sont proposées dans le traitement des LAM (tableau 6). Elles ciblent de nombreux processus cellulaires comme la signalisation via les tyrosines kinases, l’épigénétique, l’apoptose ou ciblent certains antigènes exprimés par les CSH et plus spécifiquement par les cellules souches leucémiques.

Therapeutic target	Potentially sensitive genotypes	Inhibitor	Phase	Trial identifier number
Early phase				
Highly specific				
hDOT1L*	<i>MLL</i> rearranged	EPZ-5676	I	NCT01684510
IDH2	<i>IDH2</i> mutated	AG-221	I	NCT019115498
CDK6	<i>MLL</i> rearranged	Palbociclib	Ib/IIa	NCT02310243†
Broader specificity				
BET proteins*	<i>MLL</i> rearranged, <i>NPM1c</i> , other	OTX015 GSK525762	I I	NCT01713582 NCT01943851†
XPO1/CRM-1	<i>NPM1c</i> , other	KPT-330 (Selinexor)	I	NCT01607892
BCL-2*	<i>IDH2</i> mutated, other	venetoclax	II	NCT01994837
Risk adapted later phase				
FLT3*	<i>FLT3</i> mutated	Crenolanib Quizartinib Midostaurin	II II III	NCT01522469 NCT01236144 NCT00651261
C-KIT*	<i>C-KIT</i> mutated	Dasatinib	III	NCT02013648
CD33	CBF leukemia	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	III	ISRCTN17161961†

TABLEAU 6: Exemples de nouveaux traitements dits ciblés utilisés dans les LAM⁵³

Par exemple depuis 2017, pour les LAM FLT3 mutées, la **midostaurine** 100mg/jour en deux prises est ajoutée aux protocoles d'induction et de consolidation ainsi qu'en entretien, selon le schéma de l'étude RATIFY⁵⁴.

8.3 Définition de la rechute et de la maladie réfractaire

La **rémission complète** se définit par :

- Une blastose médullaire < 5% sans corps d'Auer
- L'absence de blastes circulants
- Une absence de localisation extra-médullaire
- Un taux de polynucléaires neutrophiles > 1,0 G/L
- Un taux de plaquettes > 100 G/L

On parle de **rechute** lors d'une preuve de progression de la maladie chez un patient qui a précédemment atteint les critères de rémission complète ou de rémission partielle sur une période ≥ 6 mois.

En revanche, la **maladie réfractaire** est définie comme un échec du traitement ou comme une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement.

L'évaluation de la réponse au traitement doit inclure un examen physique, une évaluation du sang et de la moelle afin de confirmer l'absence d'infiltrat de maladie clonale, une évaluation de la MRD et une échographie de l'abdomen.

On parle de **réponse partielle** quand moins de 25 % des cellules dans la moelle osseuse sont des cellules blastiques.

C'est la présence de cellules blastiques résiduelles chimiorésistantes chez les patients en RC qui est à l'origine des rechutes.

L'analyse cytologique, bien qu'étant un premier pas dans l'évaluation de la maladie résiduelle, ne permet pas une quantification assez précise et sensible du taux de blastes persistant chez le patient atteint de LAM. C'est pourquoi, dans les années 1980, le terme de maladie minimale résiduelle a été proposé pour distinguer la maladie résiduelle évaluée morphologiquement de celle détectée par des techniques plus sensibles.

8.4 La maladie résiduelle dans la LAM

8.4.1 Définition de la maladie résiduelle minimale (MRD)

L'étude de la maladie résiduelle dans les LAM est basée sur la détection sensible et spécifique des marqueurs moléculaires et immunophénotypiques caractérisant le clone leucémique. Elle permet l'évaluation personnalisée de la réponse au traitement afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

La détection précoce des rechutes permet d'ores et déjà de traiter des rechutes purement moléculaires à l'aide de thérapeutiques ciblées alors que la détection des cellules initiatrices de la leucémie permettra à l'avenir de repérer les patients à haut risque de rechute.

La standardisation des techniques incluant les étapes pré et post analytiques sur le modèle de la leucémie myéloïde chronique, est une condition indispensable à l'intégration des données de MRD comme critère décisionnel au sein des protocoles thérapeutiques (figure 9).

L'étude de la MRD dans les hémopathies malignes correspond à **l'évaluation quantitative de la taille du clone pathologique aux différentes phases du traitement**. Dans les LAM elle a pour but d'effectuer un suivi personnalisé « en temps réel » afin d'adapter la stratégie thérapeutique qui est actuellement basée sur les critères prédictifs de la classification OMS. Malgré une abondante littérature, essentiellement européenne, peu de recommandations existent quant aux critères de réponse cliniquement décisionnels. C'est dans les LAM de pronostic favorable et intermédiaire et dans les LAM accessibles à une thérapeutique ciblée que l'étude de la MRD est susceptible de modifier sensiblement la stratification thérapeutique entre chimiothérapie seule ou suivie d'une intensification avec autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. A long terme, en cas de réémergence du clone chez les patients en réponse complète elle devrait permettre une intervention thérapeutique précoce précédant la rechute clinique lorsqu'un traitement ciblé ou immunomodulateur est disponible.

Un bon marqueur de MRD doit caractériser l'ensemble du clone leucémique, être spécifique (absent d'une cellule normale), être détectable de façon sensible (-4 Log réduction ou plus) par rapport au diagnostic, ce qui permet d'approcher la fréquence supposée des cellules initiatrices de la leucémie, à l'aide d'une technique standardisée ou standardisable dont le coût et la rapidité de mise en œuvre sont compatibles avec la prise de décision clinique. La MRD est indétectable en deçà de 6 Log réduction ce qui n'exclue pas la persistance de cellules initiatrices de la leucémie.

Une étude récente s'intéressant aux LAM NPM1 muté a mis en évidence que la MRD permet d'identifier les meilleurs candidats à l'allogreffe : seuls les patients n'ayant pas atteint une perte d'au moins 4 log en MRD-NPM1 sur sang périphérique en post-induction bénéficient de l'allogreffe⁵⁵. De nombreuses publications ont également souligné l'impact pronostic de la MRD précoce en terme de risque de rechute et de survie, indépendamment des facteurs pré- thérapeutiques et quel que soit le marqueur utilisé: transcrits de fusion CBF⁵⁶, surexpression de WT1⁵⁷, mutation de NPM1^{58,59}.

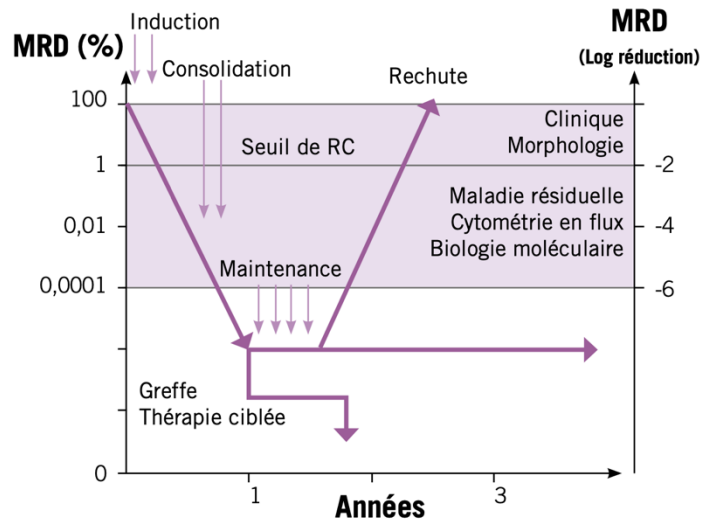


FIGURE 9 : Concept de la MRD

8.4.2 Méthode de détection de la MRD dans les LAM

Son suivi s'effectue par la technique de la polymérase chain reaction : PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR = quantitative real time polymerase chain reaction) qui reste actuellement la méthode de choix. Cette technique comporte une grande sensibilité.

D'autres techniques^{60,61} telles que la CMF, les techniques de séquençage de nouvelle génération : NGS (ont permis de constater qu'un nombre très restreint de mutations significatives étaient présentes dans chaque cas de LAM contrairement à d'autres cancers) voire d'imagerie de type TEP scan (spécificité non satisfaisante, leur place restant à définir dans les LAM)⁶² se sont développées afin d'identifier également les patients les plus à risque de rechuter^{63,64}.

La détection de la MRD est devenue un élément clé de la prise en charge des LAM. L'obtention d'une MRD négative est un facteur pronostic favorable qui prend le pas sur les facteurs pronostics définis lors du diagnostic. L'existence d'une MRD positive peut orienter le patient vers une intensification par allogreffe versus chimiothérapie classique.

Technique	CMF	RQ-PCR	NGS
Sensibilité	4 couleurs : 10^{-4} 5 ou 6 couleurs : 10^{-5}	10^{-5}	10^{-6}
Méthode	Détection d'antigènes de surface par le biais d'une combinaison d'anticorps permettant de distinguer les cellules normales des cellules LLC	Séquençage du gène IGVH du clone malin par des amorces spécifiques pour chaque patient puis amplification de l'ADN après traitement	Identification de mutations spécifique du gène IGVH du clone malin puis amplification et séquençage après de l'ensemble des segments du gène par l'utilisation d'amorces consensuelles
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Quantitative - Largement disponible - Rapidité de rendu du résultat - Haute standardisation - Pas de nécessité d'échantillon de référence (avant traitement) - Coût 	<ul style="list-style-type: none"> - Haute sensibilité - Viabilité des leucocytes non requise 	<ul style="list-style-type: none"> - Haute sensibilité - Viabilité des leucocytes non requise - Détection simultanée de plusieurs mutations
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'échantillons frais < 48h - Perte de sensibilité sur les prélèvements hypocellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode non directement quantitative - Nécessité d'un échantillon de référence - Analyse longue et coûteuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode non directement quantitative - Nécessité d'un échantillon de référence - Analyse coûteuse

TABLEAU 7 : Caractéristiques des différentes méthodes d'évaluation de la MRD⁶⁵

8.5 Traitement des patients en rechute ou réfractaire

Actuellement, il n'y a pas de recommandations pour le traitement des rechutes.

Le choix de la thérapeutique prend en compte l'intervalle libre entre la dernière RC et la rechute, l'état général du patient mais aussi le nombre de rechutes antérieures.

Les patients qui ont un caryotype défavorable pourront bénéficier de l'azacitidine.

Une allogreffe doit être proposée si une RC2 est obtenue en fonction de l'état général du patient.

Le pronostic est sombre et ce d'autant plus que l'on dispose de peu d'options thérapeutiques d'où l'importance d'inclure ces patients dans des essais cliniques.

Au total, les options thérapeutiques sont limitées pour les patients non éligibles à un traitement intensif et pour les patients en rechute avec des résultats peu satisfaisants en termes de survie. Ces dernières années, de nombreuses nouvelles molécules sont apparues, mais peu encore ont obtenues une AMM dans le contexte rechute/réfractaire (R/R) on peut citer la vosaroxine et le quizartinib qui entraînent un avantage en survie.

8.6 Place de l'allogreffe

L'allogreffe de CSH reste le meilleur moyen de prévenir les rechutes de LAM, cependant elle est associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité liée au traitement, surtout chez les personnes âgées. C'est pourquoi, elle n'est pas envisagée chez tous les patients.

L'indication d'allogreffe de CSH en RC1 fait aussi l'objet d'une étude dans le protocole BIG1 et repose sur trois points. Premièrement le statut du patient au sein de la classification ELN, deuxièmement la réponse au traitement et notamment l'évaluation de la MRD en post consolidation 1 quand cela est possible et enfin le risque associé à la greffe évalué entre autres par le score de Sorror et le type de donneur disponible.

Pour les patients classés dans le groupe pronostic favorable selon l'ELN, l'allogreffe n'est pas envisagée en première intention⁶⁶. Chez le sujet jeune (<50 ans) sans anomalie cytogénétique de bon pronostic, l'allogreffe de CSH par un donneur familial HLA identique doit être systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'évaluation de la balance bénéfice-risque est obligatoire pour les autres catégories de LAM en fonction des critères ELN. Cependant les avancées récentes dans l'allogreffe (conditionnement d'intensité diminué, différentes sources de CSH) peuvent permettre de reconsidérer son indication⁶⁷.

Actuellement, l'allogreffe de CSH est proposée dès que possible après la première consolidation pour les patients avec un :

- **groupe défavorable**, à partir de tout type de donneur et sources de CSH alternatives, car elle représente à l'heure actuelle la seule option curative^{66,68}. Malgré cela, le pronostic de ces patients même en post greffe reste sombre et leur survie ne dépasse pas 25%^{69,70}.
- **groupe intermédiaire**, quand un donneur 10/10 est disponible, sauf les patients NPM1 mutés qui auront une diminution de MRD2 d'au moins 4 log et qui de ce fait passeront dans le groupe favorable sans indication de greffe.
- **groupe favorable** n'ayant pas obtenu une RC après la première cure d'induction, ou patients mutés NPM1 dont la diminution de MRD sera inférieure à 4log en post consolidation 1 et qui de ce fait passent en groupe intermédiaire avec indication de greffe.

II. Thérapies ciblées dans les LAM

1. La leucémogénèse

La notion de cellules souches leucémiques (CSL) a été mise en évidence en 1994⁷¹.

Pour assurer sa transformation en CSL, la cellule hématopoïétique normale doit acquérir ou conserver des propriétés d'auto-renouveaulement, voire ses propriétés de réponse aux signaux prolifératifs et antiprolifératifs modifiées, acquérir une résistance à l'apoptose et perdre ses capacités de différenciation. Il s'agit d'un phénomène multi-étape qui résulte de l'accumulation de multiples anomalies génétiques acquises : des translocations équilibrées, des mutations somatiques, une altération du nombre de copie de gènes mais également une hétérogénéité de l'expression génique⁷² et du profil de méthylation de l'ADN⁷³.

Les mutations somatiques sont retrouvées dans un grand nombre de cancers et d'hémopathies. Elles sont cependant moins nombreuses dans les LAM que dans les autres cancers⁷⁴. Certaines mutations confèrent un avantage prolifératif à la cellule : elles sont appelées « driver » alors que d'autres au contraire ne possédant pas cet effet sont dites « passager »⁷⁴. Cependant, cette classification binaire dépend également du contexte⁷⁵ (figure 10).

Récemment, les mutations fréquemment rencontrées dans les LAM ont été classées en huit catégories fonctionnelles principales⁷⁶.

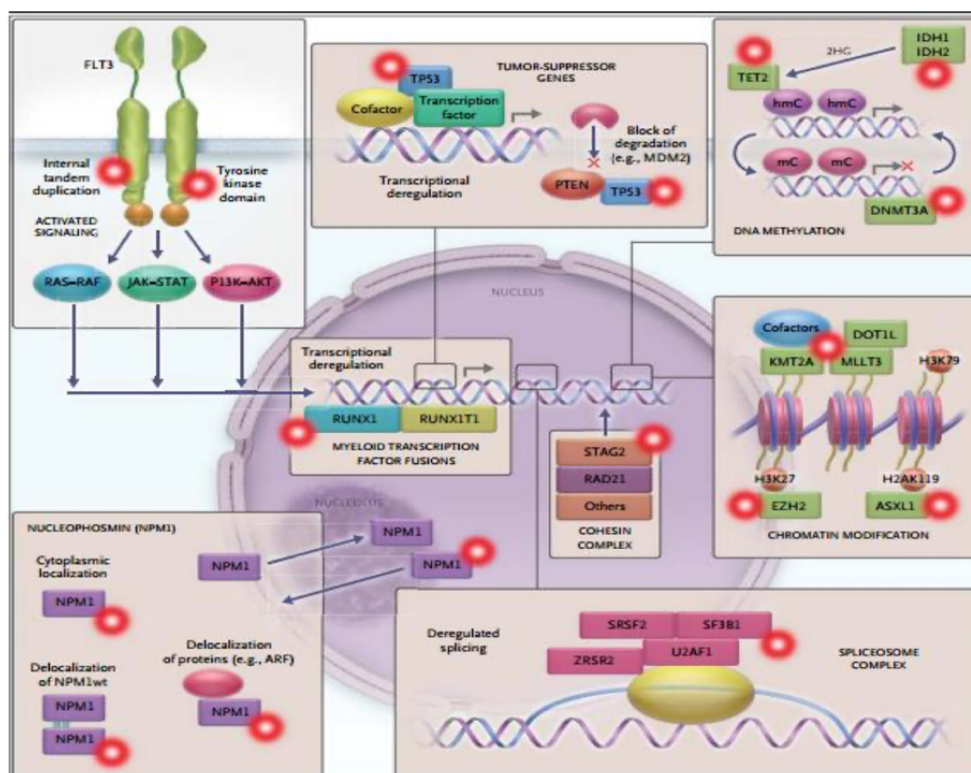


FIGURE 10 : Représentation schématique des 8 classes d'altérations génétiques responsables du phénomène de leucémogénèse⁷⁶

Les **mutations de classe I** confèrent un avantage prolifératif et/ou de survie du progéniteur. Parmi ces anomalies, on retrouve les mutations des **récepteurs tyrosine kinase (FLT3 ou c-KIT)** ou les mutations de protéines de voie de signalisation telles que RAS.

Les **mutations de classe II** quant à elles entraînent un blocage de la différenciation myéloïde. Il s'agit de modification de l'expression ou de l'activité de facteurs de transcription tels que RUNX1 et **CEBPA**.

Les mutations entraînant un dérèglement des protéines intervenant dans la régulation épigénétique : soit au niveau de la méthylation de l'ADN (DNMT3A, TET2, **IDH1 et 2**), soit par modification de la structure de la chromatine en agissant sur les histones (ASXL1, EZH2, KMT2A, BCOR, BCORL1). La mutation de la protéine chaperonne **NPM1** a été classée isolément.

On retrouve également des mutations dans les **gènes suppresseurs de tumeurs** (TP53, WT1, PTEN), dans les **gènes du splicéosome** (SRSF2, U2AF1, ZRSR2, SF3B1) dont les protéines sont nécessaires à la formation du complexe d'épissage et dans les gènes de la cohésine (STAG2, RAD21, NIPBL, SMC1A, SMC3) dont le rôle principal est de maintenir la cohésion entre les chromatides sœurs lors de la division mitotique.

Au diagnostic, les LAM présentent une grande hétérogénéité clonale (figure11), elles possèdent un voire plusieurs clones pathologiques^{74,85}. L'architecture clonale et l'ordre d'apparition des mutations peuvent être déduites par l'étude des fractions de l'allèle variant lors d'un séquençage haut débit^{77,78}.

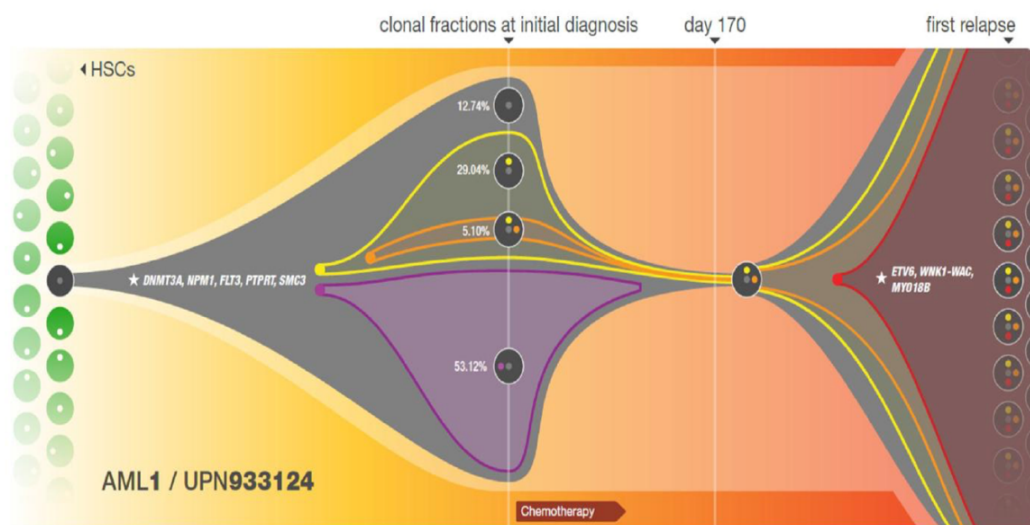


FIGURE 11 : Représentation de l'hétérogénéité clonale des LAM⁷⁹

Les rechutes peuvent avoir deux origines : soit le clone majoritaire au diagnostic a subi de nouvelles mutations, soit un sous clone résistant à la chimiothérapie initiale a émergé suite à l'acquisition de mutations additionnelles.

Enfin, le séquençage à haut débit a permis de mettre en évidence l'existence de cellules souches préleucémiques (CHIP). Les mutations touchant les gènes de la régulation épigénétique tels que DNMT3A, TET2, ASXL1 et IDH2 apparaissent très précocement avant même le développement d'une LAM, remettant en question le rôle de ces mutations dans le développement de la pathologie^{80,81}.

1.1 NPM1

NPM1 (nucléophosmine 1) est une **phosphoprotéine nucléolaire, ubiquitaire** qui permet le **transport entre le nucléole et le cytoplasme**. Elle est traduite du gène NPM1 localisé sur le chromosome 5 (position 5q23).

Elle intervient dans la biogénèse des ribosomes⁸², le transport des histones, les mécanismes de réparation de l'ADN, la duplication du centrosome⁸³, et sur la voie de régulation TP53/ARF^{84,85} (figure 12).

C'est donc une protéine multifonctionnelle à laquelle ont été rattachées des protéines à la fois d'oncogène et suppresseurs de tumeurs en fonction de sa localisation et de sa concentration.

Ses fonctions comprennent en outre l'assemblage et le transport des particules pré ribosomiques à travers la membrane nucléaire, la stabilisation de p53, la régulation de l'activité de l'ADN polymérase alpha et de la duplication des centrosomes.

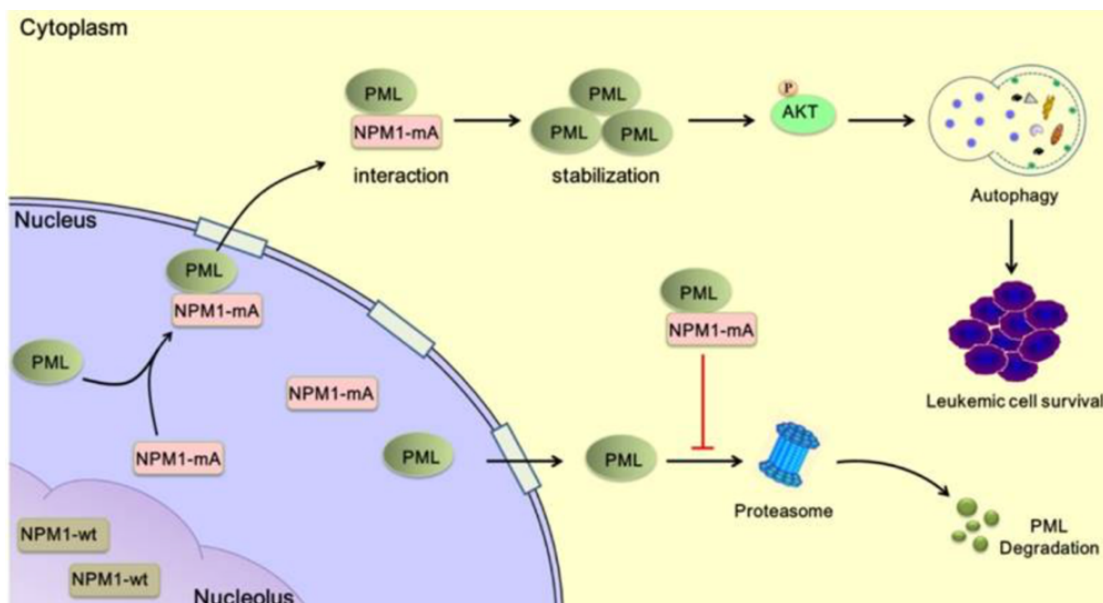


FIGURE 12 : Signalisation fonctionnelle de NPM1 dans les cellules leucémiques⁸⁶

Cette mutation concerne **35% des LAM de novo** chez l'adulte en particulier si le caryotype est normal (50%) et est plus rare chez l'enfant.

Les mutations surviennent dans l'exon 12 et entraînent un décalage du cadre de lecture avec modification C-terminale de la protéine qui se traduit par la création d'un signal d'export nucléaire et sa délocalisation cytoplasmique. Plus de 40 variants nucléaires sont décrits mais la **mutation A** représente 70 à 80% des cas. Ces LAM sont associées mais non exclusivement aux LAM à composante monocyttaire (LAM 4 ou 5) avec défaut de l'expression du CD34.

La localisation cytoplasmique aberrante de la protéine NPM1 mutée interfère dans ses fonctions biologiques et est responsable du phénomène d'oncogenèse⁸⁷

Les LAM possédant une mutation pour NPM1 sont très hétérogènes sur le plan clinique du fait de la forte prévalence d'autres mutations : au niveau des gènes de la régulation épigénétique (75%) tels que DNMT3A (50%), TET2 (15%), IDH1 et IDH2R140 (15%), **avec les mutations de FLT3-ITD (40%)** et de NRAS (20%), et au niveau des gènes du complexe de la cohésine (20%).

En l'absence de la mutation FLT3-ITD ou en présence à un taux faible, le pronostic est considéré comme favorable². La valeur pronostique de la mutation de NPM1 est donc dépendante des autres mutations (tableau 8).

Mutations	Valeurs pronostiques
NPM1 seule	Bon pronostic en terme d'EFS et d'OS ^{88,89}
NPM1/FLT3-ITD	Mauvais pronostic en terme d'EFS et d'OS ⁸⁹
NPM1/FLT3-ITD/DNMT3A	Mauvaise survie globale ⁹⁰
NPM1/DNMT3A	Les résultats sont controversés Mauvaise survie globale ⁹¹ ou sans impact pronostique ⁹⁰
NPM1/NRAS	Aucun impact pronostique en termes d'OS, d'EFS et de DFS ⁹² . Si mutation G12/G13 : meilleure survie globale ⁹⁰
NPM1/TET2	Les résultats sont controversés Mauvais pronostic en termes de mise en RC, d'EFS, de DFS et d'OS ⁹³ ou sans impact pronostique ⁹¹

TABLEAU 8 : Valeurs pronostiques de la mutation de NPM1 en fonction de l'association à d'autres mutations.

Les mutations de NPM1 se sont imposées comme un **bon marqueur de suivi** de la MRD en raison de leur **fréquence élevée**, de la présence de mutations récurrentes et de leur **bonne stabilité lors de la rechute**⁵⁸. Une décroissance importante après l'induction serait associée à un taux de rechute faible permettant de réserver l'indication d'allogreffe de CSH aux mauvais répondeurs moléculaires⁵⁵.

1.2 Les mutations de classe I

1.2.1 FMS-Like Tyrosine kinase 3 : FLT3

Le gène de FLT3 est présent sur le chromosome 13. Il code pour une protéine membranaire de 993 AA⁹⁴ exprimée au sein des CSH.

FLT3 appartient à la famille des récepteurs tyrosine kinase (RTK) **de classe III transmembranaires** (figures 13 et 14) qui régulent des **processus cellulaires physiologiques** variés tels que la survie, la croissance, la différenciation, l'adhérence et la mobilité.

Sa stimulation diminue l'apoptose et active la prolifération des cellules via la voie de signalisation JAK/STAT5⁹⁵. Les mutations activatrices de cette protéine sont retrouvées dans de nombreuses hémopathies : **les LAM (30%)**, les SMD et plus rarement dans les LAL.

Si son niveau d'expression a parfois été corrélé aux taux de rémission complète, de rechute et de survie, **le rôle clé de FLT3 dans la leucémogénèse repose, surtout, sur ses mutations.**

Deux types de mutations du gène FLT3 sont rencontrées dans les LAM pour une incidence globale de 30 % des cas. Elles entraînent toutes deux une activation constitutive de la protéine et il s'agit soit de la **duplication interne en tandem : ITD** de taille très variable (9bp à >150 bp) dans le **domaine juxta membranaire (exons 14-15)**⁹⁴ et est de mauvais pronostic à la différence de la mutation TKD, soit d'une **mutation ponctuelle : TKD** dans le **domaine tyrosine kinase TKD2 (exon 20)** affectant les acides aminés D835 (la plus fréquente, décrite en 2 000) et I836⁹⁶.

Ces mutations sont à l'origine d'une signalisation oncogénique spécifique et constituent donc une cible thérapeutique.

ITD est la plus fréquente de ces mutations et est associée à un pronostic défavorable.

Les mutations ponctuelles du second domaine tyrosine kinase TKD sont plus rares ; leur valeur pronostique est inconstante.

Les 2 mutations aboutissent à une activation constitutive du récepteur, donc de sa signalisation d'aval, à laquelle s'ajoute une activation de STAT5.

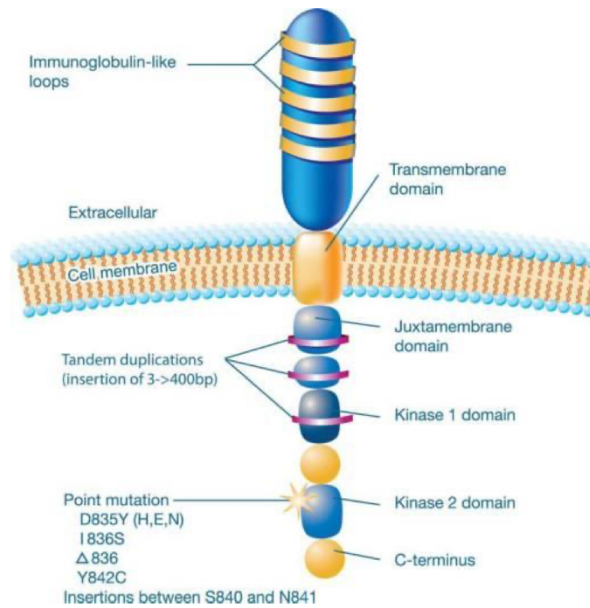


FIGURE 13 : Représentation schématique du récepteur FLT3¹⁰⁵

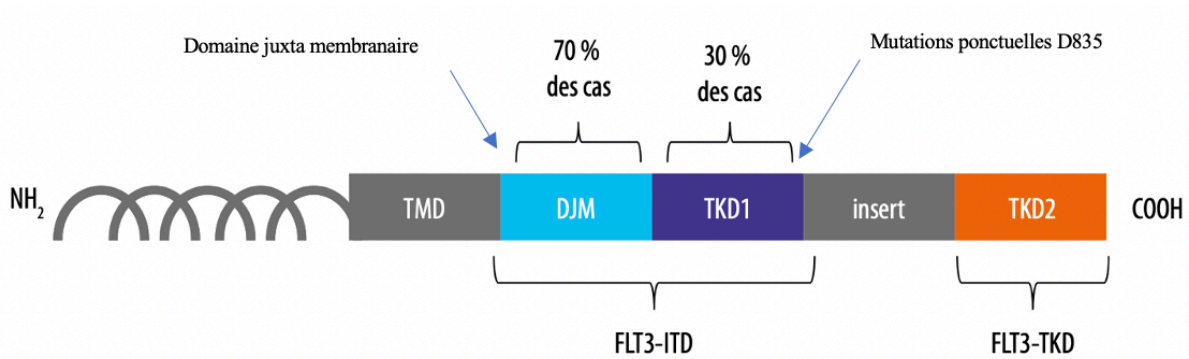


FIGURE 14 : Représentation schématique du récepteur FLT3 et localisation des mutations TKD et ITD¹²

À l'état basal, le récepteur FLT3 est **monomérique, non phosphorylé et porteur d'une kinase inactive** (figure 15). Lors de la fixation de son ligand, il subit une modification conformationnelle qui permet une interaction homodimérique par son domaine juxtamembranaire.

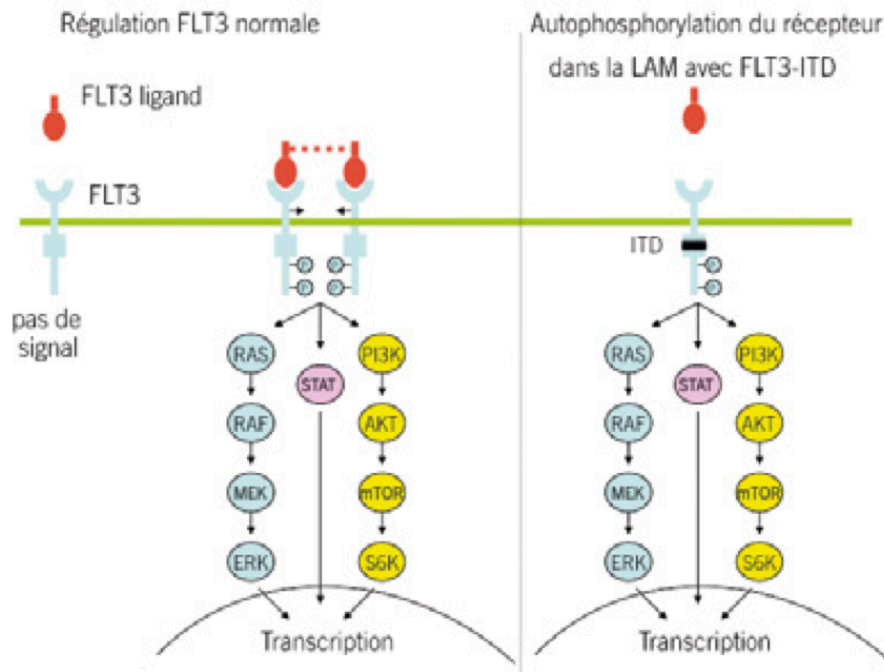


FIGURE 15 : Régulation de FLT3 par le FLT3 ligand et conséquence de la mutation FLT3-ITD

Cette dimérisation déclenche l'activité kinase du récepteur et l'activation de 2 voies classiques de transduction des RTK : la **voie des MAP kinases** (Mitogen-Associated Protein Kinases), qui entraîne l'expression de gènes stimulant la prolifération cellulaire, et la voie **PI3K/AKT** (Phosphatidylinositol-3-Kinase), qui converge globalement vers des fonctions anti apoptotiques.

FLT3 active les voies PI3K/AKT et MAPK, mais aussi STAT5. En aval de son activation, STAT5 induit, entre autres, la transcription de gènes régulateurs du cycle cellulaire et les sérine/thréonine kinases PIM.

Les mutations FLT3-ITD sont fréquemment associées aux LAM-CN, aux LAM-CN mutées pour NPM1, aux LAM3⁹⁴. Elles sont sous clonales et de mauvais pronostic⁹⁷ en terme de DFS (disease free survival) et d'OS³⁸ (overall survival). De plus ces mutations sont instables : elles apparaissent ou disparaissent fréquemment lors des rechutes.

Les mutations FLT3-TKD sont quant à elles associées aux LAM avec inv(16) (15%), aux LAM3 (15%), aux mutations de NPM1 (10%). Le pronostic des mutations FLT3-TKD reste controversé⁹⁸.

Découvertes il y a plus de 20 ans, ces mutations ont rapidement été identifiées comme des cibles thérapeutiques, et des inhibiteurs de tyrosine kinases ont été développés (voir sous partie 2 : les thérapies ciblées).

1.2.2 Autres

Il existe d'autres types de mutations de classe I que nous ne détaillerons pas ici ; il s'agit de KIT, RAS, PTPN11, JAK2, JAK3 entre autres.

1.3 Les mutations de classe II

1.3.1 CEBPA

Le gène CEBPA (CCAAT / enhancer binding protein A), localisé sur le chromosome 19 (19p23), n'est composé que d'un seul exon. Il code pour un facteur de transcription myéloïde de type basic zipper ayant un rôle dans **l'arrêt du cycle cellulaire, la perte de l'auto-renouveau, et la différenciation myéloïde lors de l'hématopoïèse normale**⁹⁹ (en particulier les cellules de la lignée myélomonocytaire). Cette protéine est composée de deux domaines de transactivation en N terminal (TAD1 et TAD2), un domaine de liaison à l'ADN (DBD) et un domaine leucine zipper (bZIP) en C terminal (figure 16).



FIGURE 16 : Représentation schématique de la protéine CEBPA

Il existe deux types de mutations qui entraînent une diminution ou une perte de fonction de cette protéine : soit une insertion ou une délétion de 3,6 pb (ou plus) dans le domaine C terminal bZIP¹⁰⁰, soit une mutation non-sens au niveau du domaine N terminal entraînant la formation d'une protéine tronquée⁹⁹. Ces deux types de mutations ont permis de catégoriser les mutants CEBPA en deux groupes : **simple ou double mutant** car les profils d'expression sont distincts^{114,115}. Elles sont retrouvées dans **5-15% des LAM** quel que soit l'âge, le plus souvent dans les LAM-CN ou dans le groupe cytogénétique intermédiaire et sont associées à un pronostic favorable. Des études récentes ont prouvé que **seuls les doubles mutants du gène CEBPA sans mutation ITD sont de pronostic favorable**^{101,102} et correspondent à une entité de LAM distincte. Ces mutations bi-alléliques sont retrouvées chez le **sujet jeune** et fréquemment associées aux mutations de GATA2 (30%), NRAS (20%), WT1 (20%) et CSF3R (20%).

On recense également des mutations germinales de CEBPA à l'origine d'une prédisposition de ces familles aux hémopathies¹⁰³.

1.3.2 Autres

Il existe d'autres types de mutations de classe II que nous ne détaillerons pas ici ; il s'agit de RUNX1, GATA1, GATA2, ETV6 entre autres.

1.4 La régulation épigénétique

1.4.1 IDH

La famille des IDH (iso citrate déshydrogénase) est composée d'enzymes du cycle de Krebs qui catalysent la conversion de l'iso citrate en α céto-glutarate. Elle comprend trois iso formes IDH1, IDH2 et IDH3.

IDH1 est localisée dans le cytoplasme alors qu'IDH2 est située préférentiellement dans les mitochondries. Elles sont codées respectivement par le gène IDH1 situé sur le chromosome 2 et le gène IDH2 sur le chromosome 15.

Les mutations somatiques leur confèrent une nouvelle activité enzymatique : **la réduction de l' α céto-glutarate en 2 hydroxyglutarate, un puissant oncométabolite¹⁰⁴**. Elles entraînent également une **hyperméthylation de l'ADN et une inhibition de la différenciation des CSH**.

Ces mutations sont hétérozygotes et retrouvées à une fréquence de **17% dans les LAM et 27% dans les LAM-CN¹⁰⁵**.

Elles sont principalement localisées sur le codon 132 pour IDH1 et sur les codons 140 et 172 pour IDH2. Les mutations IDH1 et IDH2 sont mutuellement exclusives et sont fréquemment associées à un âge avancé, aux mutations NPM1 et FLT3-ITD³⁸. L'impact pronostic reste encore controversé^{106,107} ; il semblerait que la mutation IDH2 R172 soit de plus mauvais pronostic.

1.4.2 Autres

Il existe d'autres régulateurs épigénétiques que nous ne détaillerons pas ici ; il s'agit de DNMT3A, TET2, ASXL1, EZH2, BCOR, BCORL1 entre autres.

2. Les thérapies ciblées

Le terme de thérapie ciblée regroupe l'ensemble des thérapies (figure 17) qui ont pour objectif de bloquer la croissance et la propagation de la tumeur en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la propagation des cellules cancéreuses.

Grâce à la meilleure caractérisation moléculaire des LAM, de nombreuses thérapies ciblées ont émergé ces 10 dernières années¹⁰⁸.

Deux thérapies personnalisées basées sur des anomalies cytogénétiques : l'ATRA dans le traitement des LAM3 dans les années 90^{109,110} et les ITK dans la LMC dans les années 2000¹¹¹, ont révolutionné la prise en charge de ces deux pathologies.

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

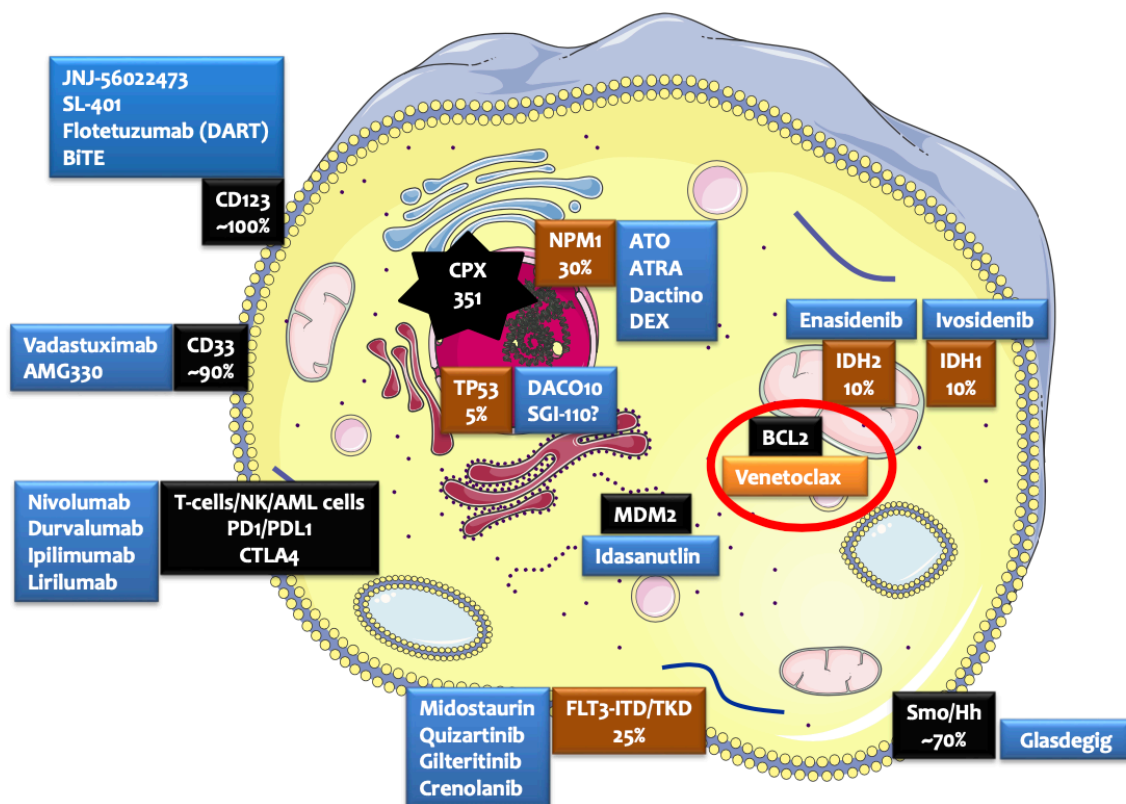


FIGURE 17 : Nouvelles molécules dans les LAM

2.1 Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3

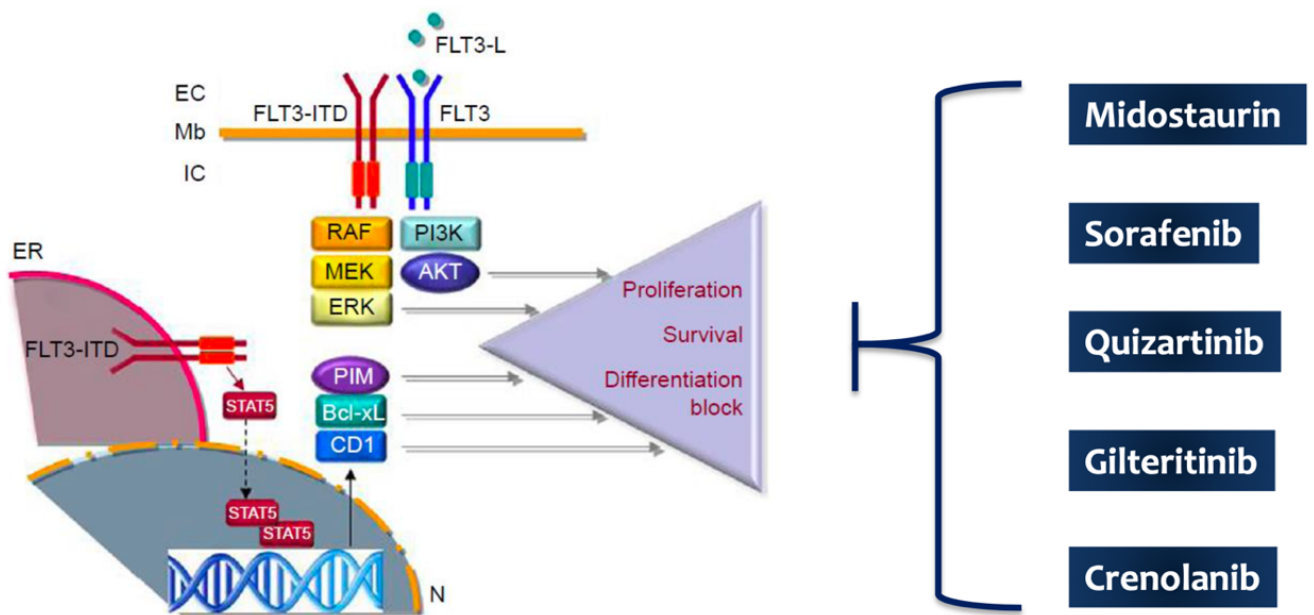


FIGURE 18 : Schematic view of FLT3 and FLT3-ITD signaling¹¹²

Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3 (figure 18) sont des composés inhibant FLT3 par compétition avec l'ATP. La **première génération** comprend des **inhibiteurs pan-kinase** : midostaurine, sunitinib, lestaurtinib et sorafénib; la **seconde génération** comprend des inhibiteurs plus spécifiques : quizartinib, crénolanib, gilteritinib, ponatinib, pexidartinib.

Ces ITK anti FLT3 peuvent aussi être classés en **deux catégories** fonctionnelles en lien avec la position de trois acides aminés Asp-Phe-Gly (DFG) qui sont à la base de la boucle d'activation. Dans la position «**DFG-in**», la boucle est dépliée, la poche à ATP est ainsi accessible et la kinase est active, alors que dans la position «**DFG-out**», la boucle est repliée sur la poche à ATP et la kinase est donc inactive (figure 19).

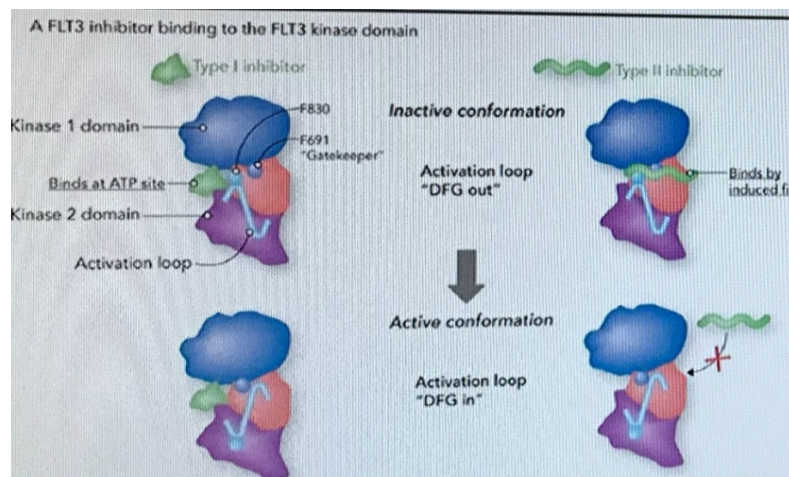


FIGURE 19 : Représentation des positions DFG out et in

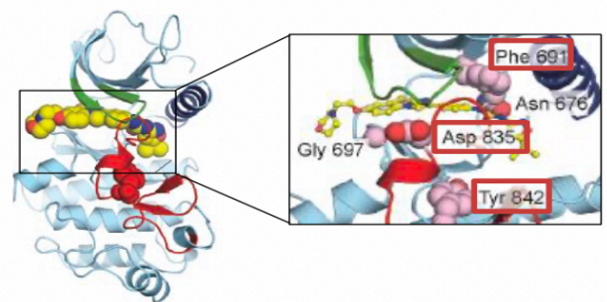
Les **ITK anti FLT3 de type I** ciblent ces deux conformations du récepteur et sont, en règle générale, efficaces dans les LAM avec **mutations de type FLT3-ITD et -TKD**. Il s'agit du crénolanib, midostaurine, sunitinib, lestaurtinib et gilteritinib.

Inversement, les **ITK anti FLT3 de type II** ciblent **exclusivement la conformation «DFG-out»** et une mutation de type FLT3-TKD sur les résidus D835 ou Y842 empêche la stabilisation de cette conformation, les FLT3-ITK de type II ne sont alors plus efficaces. Il s'agit du quizartinib, sorafénib, ponatinib et pexidartinib.

DCI	Première génération	
	CIBLES	MUTATIONS DE RESISTANCE
Sunitinib (SU11248)	I	FLT3, CSF, VEGFR
Midostaurin (PKC412)	I	PDGFRB, FLT3, KIT N676K, ¹⁷⁴
Lestaurtinib (CEP701)	I	FLT3, JAK2
Sorafenib (BAY-43-9006)	II	FLT3, VEGFR, KIT D835Y/H, ¹⁷⁵ F691L, ¹⁷⁶
Deuxième génération		
Quizartinib (AC220)	II	FLT3, KIT, PDGFR F691L, ¹⁶⁸ D835Y/V/F, ¹⁶⁸ Y842C/H, ¹⁶⁸
Crenolanib (CP868-596)	I	PDGFR, FLT3, ULK2 F691L, ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹
Gilteritinib (ASP2215)	I	FLT3, LTK, AXL
Ponatinib (AP24534)	II	BCR-ABL, SRC, FLT3
Pexidartinib (PLX3397)	II	CSFR1, KIT, FLT3 D835Y/H/V/E, ¹⁸⁰ N609K, ¹⁸⁰ T628I, ¹⁸⁰ N676K/T, ¹⁸⁰ S652G, ¹⁸⁰ E708G, T820A ¹⁸⁰

Type 1
Actif sur les formes actives et inactives
D835

Type 2
Actif uniquement sur la forme inactive



« DFG-out » repliée
Type II

TABLEAU 9 : Différents types d'inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les LAM FLT3-ITD, leurs cibles et les mutations de résistance.

2.1.1 Les inhibiteurs de première génération

2.1.1.1 Midostaurine RYDAPT®

- **Classe**

Antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase

- **Mécanisme d'action**

Inhibition de la signalisation via le récepteur FLT3 et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules leucémiques exprimant des récepteurs mutants FLT3 ITD ou TKD ou sur exprimant les récepteurs FLT3 de type sauvage.

La midostaurine inhibe plusieurs autres récepteurs tyrosine kinase tels que PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) ou VEGFR2 (récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), ainsi que les membres de la famille sérine/thréonine kinase PKC (protéine kinase C). Elle se lie au domaine catalytique de ces kinases et inhibe la signalisation mitogène des facteurs de croissance correspondants dans les cellules, entraînant un arrêt de la croissance.

- **Utilisation**

L'essai à l'origine de cette AMM est l'essai RATIFY⁵⁴. Cet essai randomisait 717 patients de moins de 60 ans atteints de LAM FLT3 muté : 360 patients dans le bras midostaurine (en association avec chimiothérapie d'induction 50mg 2 fois par jour J8-J21, de consolidation 50mg 2 fois par jour J8-J21 pour 4 cycles et en entretien 50mg 2 fois par jour pendant 12 cycles de 28 jours) et 357 dans le bras contrôle avec placebo. La SSP médiane était de 26.7 mois dans le groupe midostaurine (95% CI, 19.4 à non atteint) versus 15.5 mois dans le groupe placebo (95% CI, 11.3 to 23.5) et la SG médiane n'était pas atteinte avec un intervalle de confiance à 95% de 69.8 mois à « non atteint » dans le groupe midostaurine et 21.8 mois à « non atteint » dans le groupe placebo (p= 0.07).

En association hors chimiothérapie d'induction, plusieurs essais ont testé la combinaison midostaurine et agents hypométhylants. L'association avec azacitidine dans le contexte R/R ou de patients non éligibles à l'induction donne des taux de réponse entre 18 et 26% dans les essais de phase 1/2 disponibles mais ne portaient pas que sur des patients FLT3 mutés^{113,114}. L'association avec la décitabine a été étudiée en phase 1 chez 16 patients LAM au diagnostic ou R/R (mais seulement 2 FLT3 mutés) et retrouvait 25% de RC et 57% de maladie stable¹¹⁵.

- **Effets pharmacodynamiques**

Deux métabolites majeurs ont été identifiés dans les modèles murins et humaines, le CGP62221 et CGP52421. Dans les essais de prolifération avec des cellules exprimant le FLT3 ITD, le CGP62221a montré une puissance similaire à celle du composé parent, toutefois le CGP52421 était approximativement 10 fois moins puissant.

- **Indication**

Dans le traitement des patients adultes présentant une **LAM nouvellement diagnostiquée** avec mutation du gène **FLT3 ITD ou TKD**, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien en monothérapie.

- **Posologie**

50 mg (2 capsules à 25mg) deux fois par jour partir du **8^{ème} jour jusqu'au 21^{ème} jour** des cycles de chimiothérapie d'induction et de consolidation ; **soit 14 jours**.

Pour les patients en rémission complète, **tous les jours comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la survenue d'une rechute pour une durée maximale de 12 cycles de 28 jours chacun**.

Pour les patients qui doivent recevoir une greffe de CSH, la midostaurine doit être interrompue 48 heures avant de débiter le protocole de conditionnement de la greffe.

- **Voie d'administration**

Voie orale, pendant le repas.

- **Interactions**

La midostaurine est fortement métabolisée dans le foie, principalement par les enzymes du CYP3A4, qui peuvent être soit induites, soit inhibées, par un certain nombre de médicaments pris de façon concomitante.

In vitro, la midostaurine et/ou ses métabolites sont des inhibiteurs/inducteurs potentiels du CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 et du CYP3A4/5.

- **Oubli de dose**

Ne pas rattraper la dose, prendre la dose suivante.

- **Insuffisants rénaux et hépatiques /sujets âgés**

Aucun n'ajustement posologique n'est nécessaire.

- **Grossesse/allaitement**

La midostaurine peut nuire au développement du fœtus, il est donc recommandé de ne pas en prendre pendant la grossesse.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

- **Effets indésirables**

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)
Cardiaques	Hypotension artérielle	Tachycardie sinusale Hypertension artérielle Épanchement péricardique
Cutanées	Dermatite exfoliative	Hyperhydrose Sécheresse cutanée Kératite
Gastro intestinaux	Nausée	Vomissement Stomatites Douleurs abdominales Hémorroïdes Gênes ano-rectale et abdominale
Généraux	Fièvre	Thrombose sur cathéter
Hématologiques	Neutropénie fébrile	Pétéchies Lymphopénie
Musculo squelettiques	Douleurs dorsales	Arthralgies Douleurs osseuses Cervicalgies
Oculaires		Œdème palpébral
Psychiatriques		Insomnies
Respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis	Douleurs laryngées Dyspnée Épanchement pleural Rhinopharyngite Syndrome de détresse respiratoire aigue
Système immunitaire		Hypersensibilité
Système nerveux central	Céphalée	Syncope, tremblement
Troubles du métabolisme		Hyperuricémie

- **Prescription et délivrance**

Soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie, aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Statut : ATUn et ATUc en 2016-2017 puis **AMM en 2017**.

Jusqu'à très récemment, la midostaurine était un médicament rétrocédable en PUI, il est dispensé depuis décembre 2020 en pharmacie de ville.

2.1.1.2 Sorafénib NEXAVAR®

- **Classe**

Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase

- **Mécanisme d'action**

C'est un inhibiteur **multikinase** ciblant à la fois RAF kinase, VEGFR, PDGFR et c-KIT, ayant démontré in vitro et in vivo des propriétés à la fois antiprolifératives et anti angiogéniques.

- **Utilisation**

Dans les années 2000, plusieurs études pré cliniques et essais de phase 1 ont montré que le sorafénib était un inhibiteur de FLT3 efficace en monothérapie avec un activité augmentée chez les patients FLT3 mutés¹¹⁶⁻¹¹⁷.

Il a également montré son intérêt en association avec de la chimiothérapie d'induction dans des essais de phase précoce^{118,119}. De plus, l'essai de phase 3 SORAML qui randomisait en double aveugle une induction par daunorubicine et aracytine puis une consolidation par aracytine +/- sorafénib a permis de trouver un net bénéfice en survie (SSP médiane 21 mois dans le groupe FLT3+ versus 9 mois dans le groupe placebo¹²⁰).

En situation post allogreffe, le sorafénib montre des résultats encourageants car il permet de diminuer les taux de rechute et augmenter la SSP. Une analyse rétrospective de 17 cas de patients présentant une LAM avec FLT3 muté recevant du sorafénib en entretien post allogreffe (7 patients en recevaient en pré et post allogreffe), 14 d'entre eux ont atteint une RC de longue durée et 5 patients ont progressé. De plus le fait d'avoir de la GVH a été un facteur protecteur contre la résistance au sorafénib¹²¹.

En 2018, dans une autre étude, 144 patients divisés en 4 groupes en fonction de s'ils avaient reçu du sorafénib avant l'allogreffe (groupe A), après allogreffe (groupe B), avant et après (groupe C) ou pas du tout (groupe D) : le taux de rechute à 3 ans était respectivement de 22.2%, 18.8%, 15.8%, et 46.1%, et les taux de SG et SSP étaient de 74.9%, 78.1%, 84.6%, 50.9%, et 69.4%, 78.1%, 80.4%, 34.8% ¹²² démontrant **le bénéfice de l'association du sorafénib en péri allogreffe**.

Enfin, Brunner et al. ont obtenu une SG et SSP à 2 ans de 81 et 82% avec du sorafénib en maintenance dans une cohorte de 26 patients mutés FLT3 en première RC après allogreffe, ainsi qu'un taux de rechute à 2 ans de 8,2%. En revanche, il n'y avait pas de différence en termes de

mortalité non liée à la rechute à 2 ans et de taux de GVH à un an entre le groupe sorafénib et le groupe contrôle¹²³.

A l'ASH 2018, les résultats de l'étude SORMAIN ont été présentés. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective et randomisée évaluant un traitement d'entretien post-allogreffe par sorafénib (de 2 × 200 mg à 2 × 400 mg) contre un placebo pendant 2 ans, en double aveugle, chez des patients mutés FLT3 ITD¹²⁴. Au total, 83 patients ont été inclus (43 sous sorafénib et 40 sous placebo) et après un suivi médian de 41,8 mois, la survie sans événement (SSE) médiane était de 30,9 mois (IC95 : 5,2-NA) dans le groupe placebo, et non atteinte dans le groupe sorafénib. La SSE à 2 ans était de 53,3 % (IC95 : 36,5-67,5) dans le groupe placebo et de 85 % (IC95 : 69,5-93) dans le groupe sorafénib (HR = 0,39 ; IC95 : 0,18-0,85 ; p = 0,0135). La SG à 30 mois était significativement plus élevée dans le groupe sorafénib (HR = 0,447 ; IC95 : 0,2-0,97 ; p = 0,03). **Le sorafénib permet donc de réduire significativement la rechute post-allogreffe chez les patients FLT3- ITD.**

Dans le contexte de LAM R/R, le sorafénib a été utilisé en tant que thérapie de sauvetage en pré et post transplantation chez 16 patients mutés FLT3 réfractaire ou en rechute et a permis d'obtenir une RC chez 13 patients (en monothérapie ou en association avec de la chimiothérapie), avec une SG et SSP à 2ans de 75 et 50% respectivement¹²⁵. On trouvait des résultats similaires dans une autre étude testant sorafénib en monothérapie chez 29 patients en rechute post allogreffe, qui rapportait 6 patients toujours en vie après un suivi de 7,5 années, 5 patients avec RC prolongée et 4 patients en rémission sans traitement pendant une médiane de 4.4 années¹²⁶.

Le sorafénib a été également testé en association avec des hypométhylants comme la décitabine¹²⁷ et l'azacitidine avec laquelle il était rapporté un taux de réponse de 46% dont 16% de RC, 27% de RCi et 3% de RP parmi 43 patients atteints de LAM R/R mutée FLT3¹²⁸.

- Effets pharmacodynamiques

Le sorafénib est un inhibiteur multi kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro. Il inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-Kit, FLT3) et de la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR2,3, PDGFR beta).

- Indications

Carcinome hépatocellulaire

Carcinome rénal

Carcinome thyroïdien différencié

- **Posologie**

400 mg matin et soir soit 800 mg jour.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable.

- **Voie d'administration**

Voie orale, en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisse.

Si repas riche en graisse, prendre le sorafénib à distance c'est-à-dire soit 1h avant ou 2h après.

- **Interactions**

La prudence est recommandée lors de l'administration du sorafénib avec des substances principalement métabolisées/éliminées par la voie UGT1A1 ou 1A9.

Le sorafénib inhibe in vitro le CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C9 de façon équivalente, la Pgp

Il inhibe également in vitro la glucuroconjugaison catalysée par les iso enzymes UGT1A1 et UGT1A9.

- **Insuffisants rénaux et hépatiques /sujets âgés**

Pas d'adaptation nécessaire

- **Grossesse/allaitement**

Pas de données disponibles, donc il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue et seulement après avoir attentivement évalué les besoins de la mère et les risques encourus par le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement

Pas de données concernant l'allaitement, il est donc déconseillé.

- **Effets indésirables**

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)
Cardiaques	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque congestive Ischémie myocardique Infarctus du myocarde
Cutanés	Syndrome main pied * Rash * Érythème Prurit Sécheresse cutanée Alopécie	Carcinome épidermoïde cutané Dermatite exfoliative Acné Desquamation cutanée Hyperkératose
Endocrinien		Hypothyroïdie
Gastro intestinaux	Diarrhée Nausée Vomissement Constipation	Stomatite (y compris sécheresse buccale et glossodynie) Dyspepsie Dysphagie Reflux gastro œsophagien
Hématologiques et lymphatiques	Lymphopénie	Leucopénie Neutropénie Anémie Thrombopénie
Infections, infestation	Infection	Folliculite
Musculo squelettiques		Arthralgie Myalgie Spasmes musculaires
ORL		Acouphènes
Psychiatriques		Dépression
Rénaux		Insuffisance rénale Protéinurie
Respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinorrhée Dysphonie
Sexuels		Dysfonction érectile
Système nerveux central		Neuropathie sensitive Dysguesie
Troubles généraux	Fatigue, douleur (y compris buccale, abdominale, osseuse, d'origine tumorale et céphalée) Fièvre	
Troubles métaboliques et de la nutrition	Anorexie Hypophosphatémie	Hypocalcémie Hypokaliémie Hyponatrémie Hypoglycémie
Vasculaires	Hémorragies (y compris gastro intestinale, des voies respiratoires et hémorragie cérébrale)	Bouffées vasomotrices

*Apparition au cours des 6 premières semaines

- **Prescription et délivrance**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Statut : **HORS AMM** dans les LAM FLT3 muté en rechute en association à l'azacitidine (utilisation actuelle sur l'établissement).

2.1.1.3 Autres inhibiteurs anti FLT3 de première génération

a) Sunitinib SUTENT®

Le sunitinib est un inhibiteur multi-kinase enregistré dans les tumeurs solides (tumeur stromale gastro intestinale, cancer du rein métastatique, tumeur neuro endocrine du pancréas).

Son efficacité anti-FLT3 nécessite des doses de l'ordre de 200 mg/jour, alors que la dose maximale tolérée est de 75 mg/jour en monothérapie et 25 mg/jour en association à la chimiothérapie intensive, suggérant que le sunitinib a terminé son développement dans cette indication.

- Mécanisme d'action

Le sunitinib inhibe plusieurs récepteurs TK dont FLT3 impliqués dans la croissance tumorale, la néo angiogénèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Il a été identifié comme un inhibiteur des facteurs de croissance plaquettaire (PDGFR alpha et beta), des récepteurs de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1,2,3), du récepteur du facteur de cellule souche (KIT), du récepteur Fms-like tyrosine kinase 3, du récepteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R) et du récepteur neurotrophique de la lignée gliale (RET)¹²⁹.

- Utilisation

Il possède des propriétés anti tumorales et anti antigéniques proche de celles du sorafénib. Son usage est déjà approuvé en oncologie solide en traitement des cancers rénaux et tumeurs stromales gastro intestinales.

Quelques essais cliniques ont étudié le sunitinib en monothérapie ou association avec de la chimiothérapie. Dans un essai de phase 1 en 2005, le sunitinib était administré en monothérapie à des patients réfractaires quel que soit leur statut FLT3. Tous les patients ayant une mutation FLT3 ont eu une réponse morphologique ou partielle versus seulement 2/10 chez les patients non mutés¹³⁰. Dans un autre essai de phase I/II, l'association sunitinib + chimiothérapie intensive a été proposée à 22 patients de plus de 60 ans avec mutations FLT3 ITD ou TKD permettant une RC/RCi chez 13 patients et une SG, SSP et SSE à 1.6, 1 et 0.4 années respectivement¹³¹.

- Prescription et délivrance

Soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale

Statut : **HORS AMM**

b) Lestaurtinib

Le lestaurtinib est un inhibiteur multi-kinase qui semblait prometteur, mais un essai clinique de phase 3 a randomisé 500 patients FLT3 mutés dans deux bras comportant une chimiothérapie intensive avec consolidations répétées, avec ou sans lestaurtinib entre les chimiothérapies, aucune différence en termes de réponse ou de survie n'a été mise en évidence en dehors d'analyses en sous-groupes.

2.1.2 Les inhibiteurs de seconde génération

2.1.2.1 Giltéritinib XOSPATA®

- **Classe**

Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase

- **Mécanisme d'action**

Le giltéritinib est un inhibiteur de FLT3 et AXL. Il inhibe la signalisation et la prolifération du récepteur FLT3 dans les cellules exprimant FLT3 de manière exogène.

- **Utilisation**

Le giltéritinib réduit de manière significative la capacité proliférative des cellules leucémiques FLT3 mutées ITD et D385 en diminuant la phosphorylation de FLT3 et de ses cibles en aval^{132,133}.

En 1^{ère} ligne, le giltéritinib a été associé à doses progressives (40 à 200 mg 14 jours) à une chimiothérapie (cytarabine 100mg/m²×7, idarubicine 12mg/m²×3) sans toxicité particulière. Pour les patients FLT3-ITD muté (n = 23) ayant reçu 120 mg/j (dose retenue), le TRG était de 100 % avec 77 % de RC. La durée de réponse médiane était de 297 jours¹³⁴.

En 2018, la FDA approuve le giltéritinib dans le contexte R/R sur la base des résultats intermédiaires de l'étude ADMIRAL qui inclut 138 patients ayant une mutation FLT3 ITD, D835, ou I836. Le giltéritinib est administré à la dose de 120 mg /j, et après un follow up médian de 4.6 mois, on observe des taux de RC/RCi de 21% avec un profil de tolérance acceptable et une diminution des besoins transfusionnels chez 31.1% des patients¹³⁵.

- **Effets pharmacodynamiques**

Chez les patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire recevant 120 mg de giltéritinib, une inhibition séquentielle (>90%) de la phosphorylation de FLT3 a été obtenue rapidement (dans les 24 heures suivant la première dose) puis maintenue.

- **Indication**

Monothérapie chez les adultes présentant une **LAM en rechute ou réfractaire** porteurs d'une mutation du gène FLT3 ITD ou TKD.

Il **peut être réintroduit** chez les patients après une **greffe de CSH**.

- **Posologie**

120 mg de giltéritinib (3 comprimés de 40 mg) **une fois par jour**.

Les paramètres biochimiques sanguins, y compris la créatine phosphokinase, doivent être évalués avant le début du traitement, au jour 15 puis chaque mois pendant toute la durée du traitement.

Un **électrocardiogramme (ECG)** doit être réalisé avant l'initiation du traitement, aux jours 8 et 15 du cycle 1 et avant le début de chaque période de trois mois.

Le giltéritinib est à poursuivre aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La réponse peut être tardive ; par conséquent la poursuite du traitement à la dose prescrite pendant au maximum 6 mois doit être envisagée afin de permettre l'observation d'une réponse clinique.

En l'absence de réponse (absence de RC) après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg en 1 fois par jour si elle est tolérée et cliniquement justifiée.

- **Voie d'administration**

Voie orale, pendant ou en dehors des repas.

- **Interactions**

Il est principalement métabolisé par les enzymes du CYP3A.

La co-administration avec des inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4/P-gP peut entraîner une diminution de l'exposition au giltéritinib et par conséquent un risque de manque d'efficacité / augmenter l'exposition du giltéritinib et ainsi majorer ses toxicités ; elle doit donc être évitée.

- **Oubli de dose**

Prendre les comprimés dès que possible

- **Insuffisants rénaux et hépatiques /sujets âgés**

Aucun n'ajustement posologique n'est nécessaire

- **Grossesse/allaitement**

Test de grossesse de 7 jours est recommandé chez les patientes sous Xospata® avec une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du Xospata®.

Les hommes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et au moins 4 mois après la fin du traitement.

Le giltéritinib peut nuire au développement du fœtus il est donc non recommandé pendant la grossesse.

L'allaitement est non recommandé.

- **Effets indésirables**

Effets indésirables	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)
Cardiaques	Hypotension	Allongement de l'intervalle QT (ECG) Épanchement péricardique Péricardite Insuffisance cardiaque
Gastro intestinaux	Diarrhée Nausées Constipation	
Généraux	Fatigue Œdème périphérique Asthénie	Malaise
Hépto biliaires	Augmentation des enzymes hépatiques : ALAT et ASAT	
Musculo squelettiques	Augmentation de la créatine phosphokinase Augmentation de la phosphatase alcaline Douleurs des extrémités Arthralgies Myalgies	Douleurs musculo squelettique
Rénaux		Insuffisance rénale aiguë
Respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Dyspnée	Syndrome de différenciation*
Système immunitaire	Réaction anaphylactique	
Système nerveux central	Étourdissement	

- **Recommandations pour interruption-réduction de dose ou arrêt du traitement**

- Symptômes du syndrome de différenciation

Il est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes et il peut engager le pronostic vital ou être fatal en l'absence de traitement.

Les symptômes incluent la fièvre, dyspnée, épanchement pleural, éplicardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdèmes périphériques, éruption cutanée et insuffisance rénale.

En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation :

- Administrer des **corticoïdes pendant au moins 3 jours** et mettre en place une **surveillance hémodynamique**.
- **Interrompre le giltéritinib** si les signes et/ou symptômes sévères **persistent pendant plus de 48 heures après le début des corticoïdes**.
- **Reprendre le giltéritinib à la même dose** lorsque les **signes et symptômes reviennent à un niveau de grade 2 ou inférieur**.

- Symptômes du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

C'est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes tels que : convulsions, céphalée, confusion, autres troubles de la vision et neurologiques avec ou sans hypertension associée et altération de l'état mental.

En cas de développement de ce symptôme, l'arrêt du giltéritinib est recommandé.

- Intervalle QTc > 500 ms

Allongement de la repolarisation ventriculaire cardiaque (intervalle QT).

Il peut être observé au cours des deux premiers mois de traitement.

Interrompre si le QT > 500ms puis reprendre le giltéritinib à une dose réduite (80 mg) lorsque l'intervalle QT revient à ± 30 ms de sa valeur à l'initiation du traitement, ou à ≤ 480 ms.

- Intervalle QTc augmenté de > 30 ms à l'ECG au jour 8 du cycle 1

Confirmer par un ECG au jour 9.

Si confirmé, envisager une réduction de la dose à 80 mg

- Symptômes de pancréatite

Interrompre le giltéritinib jusqu'à résolution de la pancréatite.

Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg)

- Autre toxicité de grade 3 ou supérieure considérée comme liée au traitement

Interrompre le giltéritinib jusqu'à la disparition de la toxicité ou son retour à un niveau de Grade 1.

Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg).

- GCSH programmée

Interrompre le traitement par le **giltéritinib une semaine avant l'administration du protocole de conditionnement pour la greffe de CSH.**

Le traitement **peut être repris 30 jours après la greffe de CSH** en cas de succès de la prise de greffe.

- Prescription et délivrance

Soumis à prescription hospitalière.

ATUn et ATUc en 2019 puis AMM en 2019.

Le giltéritinib est un médicament actuellement rétrocédable en PUI.

2.1.2.2 Quizartinib Vanflyta®

Le quizartinib est un inhibiteur des tyrosine kinases de seconde génération avec un plus fort potentiel sélectif sur FLT3 et une action inhibitrice plus importante sur les blastes exprimant FLT3^{136,137}.

Chez les patients réfractaires et en rechute FLT3 muté, le quizartinib a montré une activité intéressante en monothérapie avec des taux de RC allant de 46 à 57%, des TRG entre 65 et 78%, et des taux de succès en tant que « bridge to transplant » dans 35 à 42% des cas (157– 161) avec des effets secondaires principalement hématologiques.

L'étude de phase 3 QUANTUM qui randomisait chez 367 patients R/R le quizartinib en monothérapie versus chimiothérapie standard de type aracytine, MEC ou FLAG idarucine, a montré un gain de réponse (48% vs 27%), une durée de réponse prolongée (12.5 versus 5 semaines) et un taux de «bridge to transplant» plus important (32 versus 12%) dans le bras quizartinib, conduisant à l'approbation de la drogue par la FDA pour les patients R/R¹³⁸.

En 1^{ère} ligne, le 1^{er} essai à évaluer la sécurité et la tolérance du quizartinib en association avec de la chimiothérapie standard (3+7) a montré de bons taux de réponse avec 14 RC et 2 maladies stables parmi 19 patients (9 FLT3 mutés)¹³⁹.

En association hors induction, le quizartinib a également été évalué avec azacitidine et aracytine dans un essai de phase 1/2 sur 61 patients de tout âge, en 1^{ère} ligne ou R/R, FLT3 muté. Le taux de réponse globale dans les 2 bras était de 73% avec une survie globale médiane de 20 mois (13.4 mois pour azacitidine 6.7 mois dans le bras aracytine (p=0.407)) et la survie sans rechute médiane était de 6.9 mois dans le bras azacitidine vs 3 mois dans le bras aracytine (p= 0.871)¹⁴⁰.

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

Statut : **ATUn**

2.1.2.3 Autres inhibiteurs anti FLT3 de seconde génération

a) Crenolanib

Le crénolanib est un FLT3-ITK de type I potentiellement actif dans les LAM FLT3-ITD et FLT3-TKD. Son principal avantage est l'absence d'inhibition de c-KIT qui laisse penser que son profil d'hématotoxicité sera favorable.

b) Ponatinib

Le ponatinib est un FLT3-ITK de type 2, développé initialement pour cibler la mutation T315I du *BCR-ABL*. Un essai clinique de phase 1/2 a été ouvert en France, évaluant la tolérance et l'efficacité de la combinaison du Ponatinib et de l'Aracytine à forte dose ou à dose intermédiaire comme traitement de consolidation chez des patients atteints de Leucémie Aigüe Myéloblastique de risque intermédiaire et associée à une duplication de FLT3-ITD, en première rémission complète.

c) Pexidartinib

Le pexidartinib est un FLT3-ITK de type 2, c'est un inhibiteur sélectif de KIT, CSF1R. Dans les études précliniques, le pexidartinib a démontré une activité équipotente dans les cellules exprimant les mutations FLT3-ITD/F691L par rapport aux cellules exprimant FLT3-ITD seul, bien qu'il reste vulnérable aux mutations FLT3.

2.1.3 Tableau récapitulatif des 4 molécules étudiées dans cette thèse

DCI	Type	Génération	Cibles	Mutation de résistance	Statut	Dispensation (au 01/09/2021)
Midostaurine	I	Première	PDGFRB FLT3 KIT	N676K	AMM	Officine
Giltéritinib	I	Seconde	FLT3 AXL LTK	Non déterminé	AMM (post-ATU)	Rétrocession : Pharmacie hospitalière
Sorafénib	II	Première	FLT3 KIT VEGFR	D835Y/H F691L	Hors AMM	Officine
Quizartinib	II	Seconde	FLT3 KIT PDFRA	D835Y/V/F Y842C/H F691L	ATUn	Rétrocession : Pharmacie hospitalière

2.1.4 Les mécanismes de résistance aux ITK anti FLT3

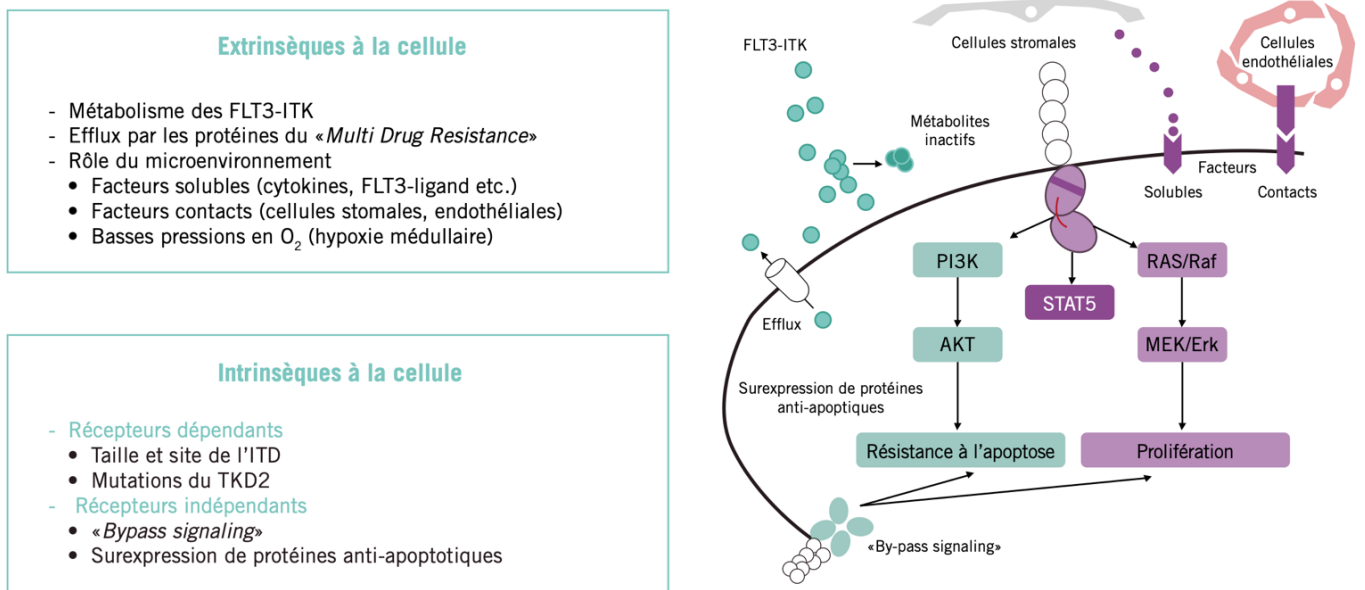


FIGURE 20 : Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3.

2.1.4.1 Mécanismes de résistance **extrinsèques** à la cellule leucémique

Ces mécanismes extrinsèques sont en lien avec la pharmacodynamie de l'ITK ou avec le microenvironnement des cellules leucémiques (figure 21).

Ce dernier peut être réduit à 3 composantes ; la première est **cytokinique** : le ligand de FLT3, augmente après les chimiothérapies aplasiantes, notamment au fur et à mesure des consolidations, ce qui diminue l'efficacité des FLT3-ITK¹⁴¹. La seconde est **cellulaire** : le contact cellule-cellule implique des mécanismes de protection passant par de multiples voies : autophagie, modifications métaboliques, transferts de mitochondries, quiescence, etc. La troisième est **physicochimique** : l'hypoxie médullaire induit un raccourcissement de la demi-vie de la protéine FLT3, indépendamment de son statut ITD ou sauvage, alors que la voie PI3K/AKT est fortement activée et participe aussi à la résistance aux ITK.

2.1.4.2 Mécanismes de résistance intrinsèques à la cellule leucémique

Ces mécanismes intrinsèques peuvent être FLT3- dépendants, en lien avec la taille et le site de l'ITD mais surtout en lien avec l'émergence de clones présentant une mutation ponctuelle de TKD2 (figure 22). Ces mutations sont de 2 types. Les premières sont dites de type « **gatekeeper** » : elles concernent des mutations directement impliquées dans la fixation de l'ITK sur le récepteur. La mutation gatekeeper classique des LAM FLT3-ITD est la F691L. Les secondes sont dites de type « **activation loop** » : elles déstabilisent la conformation inactive de la protéine et se trouvent typiquement en positions D835 ou Y842.

Les ITK anti FLT3 de type II sont donc exposés aux 2 types de résistance : intrinsèquement inefficaces sur les mutations de type TKD présentes au moment du diagnostic, ces traitements exercent une pression de sélection et font émerger des clones doubles mutés de type FLT3-ITD-TKD. Deux facteurs concourent à l'apparition de ces mutations : l'instabilité génétique consécutive à la mutation FLT3-ITD et l'exposition aux agents cytotoxiques de la première partie du traitement. Lors de la rechute, la pression de sélection par les FLT3- ITK de type II finit par faire émerger ces clones doubles mutés¹⁴². La sensibilité aux ITK dépend néanmoins des substitutions induites par ces mutations.

D'autres mécanismes, dits indépendants de FLT3, passent par l'activation de "**bypass signalings**" (figure 22) qui maintiennent une signalisation oncogénique active en dépit d'une inhibition soutenue du récepteur TK d'intérêt. Ils impliquent par exemple la *spleen tyrosine kinase SYK*, les sérine/thréonine kinases PIM, le RTK AXL, des mutations de *RAS* ou de *CBL* et la surexpression de protéines anti apoptotiques telles que BCLXL et BCL2.

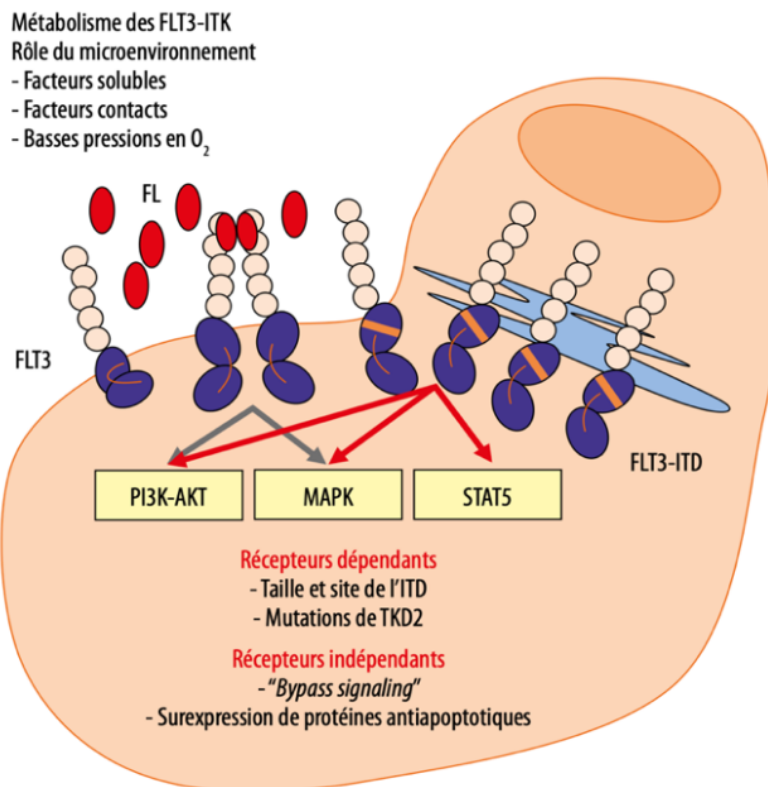


FIGURE 21 : Représentation schématique de la signalisation des récepteurs FLT3 sauvages et mutés et des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3.

2.2 Les inhibiteurs d'IDH 1 et 2

Les inhibiteurs d'IDH font désormais partie des possibilités thérapeutiques chez les patients réfractaires. En effet IDH 1 et IDH 2 catalysent la conversion de l'isocitrate en alpha cétooglutarate soit dans le cytoplasme (IDH1) ou dans la mitochondrie (IDH2).

Les mutations d'IDH1 et 2 ont été découvertes par le séquençage intégral de tumeurs, dans les glioblastomes en 2008, et dans les LAM en 2009¹⁴³.

Quatre ans plus tard, les inhibiteurs d'IDH2 puis d'IDH1 mutés étaient testés en phase 1 dans les LAM, et arrivent maintenant dans notre arsenal thérapeutique.

Les mutations des gènes IDH1 et 2 sont retrouvées dans 15-20% des LAM au diagnostic¹⁴⁴, un peu plus chez les sujets âgés (jusqu'à 30% chez les sujets de plus de 70 ans).

L'énasidénib et l'ivosidénib sont respectivement des inhibiteurs oraux sélectifs d'IDH2 et IDH1 mutés. Testés en phase 1 en monothérapie dans les LAM R/R ils sont associés à des taux de réponse globale importants (environ 40%, avec environ 20% de RC).

Les effets secondaires spécifiques observés sont une hyperleucocytose, un syndrome de différenciation ou encore une hyperbilirubinémie (via l'inhibition d'UGTA1 avec l'énasidénib) ou une prolongation de l'intervalle QT (avec l'ivosidénib).

Enregistrement en 2017 de l'énasidénib (aux Etats-Unis) et en 2018 de l'ivosidenib (aux Etats-Unis) en monothérapie pour le traitement des LAM R/R.

L'**ivosidénib** administré en monothérapie à la dose 500mg par jour est actuellement en cours d'étude dans plusieurs essais : en combinaison avec l'azacitidine en première ligne en phase 3 (NCT03173248 et NCT02677922), en combinaison avec l'induction, la consolidation et en maintenance (NCT03839771) et en combinaison avec le venetoclax chez les patients R/R.

En France, l'ivosidenib fait l'objet d'une ATUn dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation du gène IDH1 R132 en rechute ou réfractaires à partir de la 3ème ligne ou à partir de la 2ème ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage ».

L'**énasidénib** a obtenu l'accord de la FDA en 2017, à la dose de 100mg par jour par voie orale sur la base d'une étude de phase 1/2 sur 239 patients avec LAM R/R IDH2 muté (3/4 de R140), avec des taux de réponse globale de 40.3% et de RC à 19.3%¹⁴⁵.

Les essais d'association sont d'autant plus importants qu'il a été décrit récemment l'acquisition de résistance aux anti IDH2 via l'apparition d'une seconde mutation sur IDH2¹⁴⁶.

En France il y a eu un retrait de l'ATUn depuis mai 2021 suite aux résultats négatifs de l'étude pivotale IDHENTIFY dans l'indication « Leucémie Aiguë Myéloïde en rechute ou réfractaire IDH 2 positive. A partir de la 3e ligne pour les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe. A partir de la 2e ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe ».

2.3 Les anti BCL2

Dans de nombreux cas, les LAM sont hautement dépendantes d'une protéine anti apoptotique nommée BCL2, qui est sur exprimée et va séquestrer les protéines pro apoptotiques (Bax et Bak), permettant ainsi aux cellules leucémiques d'échapper à leur mort.

Le vénétoclax est un anti BCL2 qui a été approuvé par la FDA en 2016 chez les patients ayant une LAM au diagnostic, en première ligne, inéligibles à la chimiothérapie intensive, et/ou âgés de plus de 75 ans, en

se basant sur 2 essais de phase II associant le vénétoclax à la cytarabine faible dose (dose finale de vénétoclax retenue : 600 mg) ou aux déméthylants (dose retenue : 400 mg). En France, il dispose **d'une AMM (post-ATU) dans la LAM** en association avec un agent hypométhylant, nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes non-éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

2.4 Les différents statuts : ATU, post ATU et hors AMM

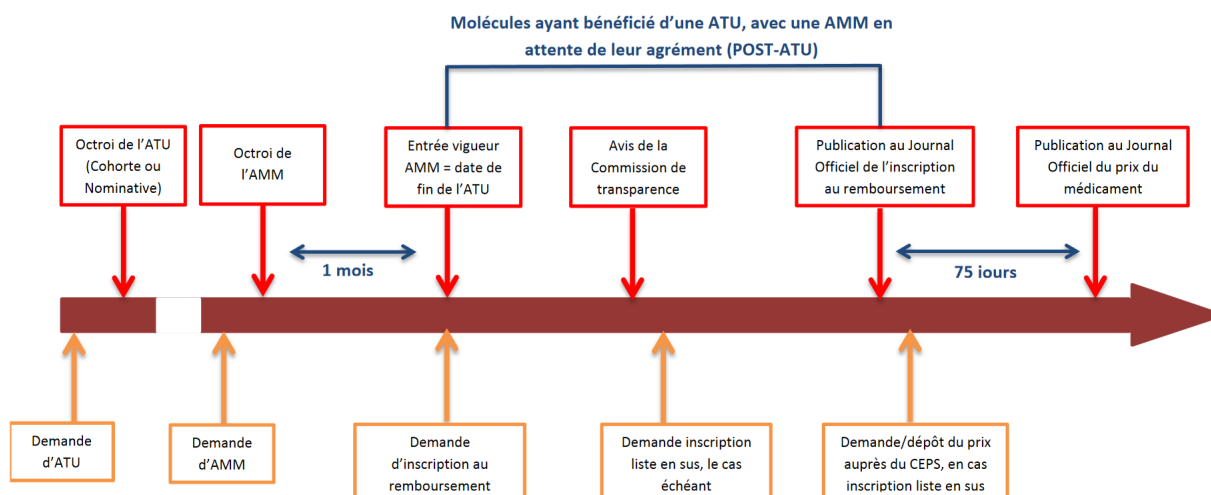


FIGURE 22 : Circuit du médicament

2.4.1 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Certaines spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent, à titre exceptionnel, faire l'objet d'une autorisation d'utilisation temporaire (ATU). Ces ATU, sont délivrées par l'ANSM et destinées à traiter des maladies graves ou rares en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. En effet, le code de la santé publique (article L.5121-15) fixe les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel (figure 19).

En pratique, il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation :

L'ATU dite nominative (ATUn) : La demande est réalisée par le médecin prescripteur pour un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est accordée

si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques
La durée de l'ATU nominative est précisée sur la décision d'autorisation.

L'ATU dite de cohorte (ATUc) : La demande est réalisée par le laboratoire pharmaceutique pour des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats des essais cliniques menées lors d'une demande d'AMM. Elle concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation temporaire (PUT) et de recueil d'informations.

Les ATU sont accordées pour une durée déterminée qui ne peut dépasser un an, et peuvent être renouvelables.

Les médicaments bénéficiant d'ATU ne sont pas disponibles en pharmacie d'officine et ne peuvent être dispensés que par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

L'ATU peut à tout moment être modifiée, suspendue ou retirée par le directeur général de l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions des articles L.5121-12 et R. R5121-68 et suivants du code de la santé publique ne sont plus respectées.

2.4.2 Post ATU dit PATU

Un médicament antérieurement disponible dans le cadre d'une ATU (cohorte, nominative), ayant obtenu une AMM, et dans l'attente de la finalisation de son parcours administratif (inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, inscription éventuelle sur la liste en sus, prix).

2.4.3 Hors AMM

Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

III. Etude

1- Objectifs

L'objectif principal de l'étude est **d'évaluer la tolérance des ITK anti-FLT3** (interruption temporaire de traitement, diminution de posologie ou arrêt définitif) en association à la chimiothérapie ou en monothérapie.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la survie globale et la survie sans leucémie.

2- Matériel et méthode

Afin de pouvoir répondre à ces objectifs, une étude rétrospective observationnelle monocentrique a été menée sur les patients atteints de LAM mutées FLT3 suivis au Centre de Lutte Contre le Cancer : Institut Paoli-Calmettes à Marseille.

2.1 Population de l'étude

2.1.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les patients :

- Âgés de plus de 18 ans
- État général représenté par un score PS \leq 3
- Atteints de LAM mutées FLT3 ITD et/ou TKD
- Traités par ITK anti-FLT3 de première ou seconde génération (midostaurine, giltéritinib, sorafénib, quizartinib) entre 2018 et 2021

2.1.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Mineurs
- Patients inclus dans le protocole HOVON 156 (essai de phase III en ouvert comparant le giltéritinib à la midostaurine associés à une chimiothérapie d'induction et de consolidation chez des patients LAM ou SMD avec un excès de blastes et une mutation FLT3 éligibles pour une chimiothérapie intensive).

2.2 Traitement médicamenteux

La plupart des patients de l'étude ont été inclus dans l'essai de phase 3 Backbone Inter-Group-1 (BIG-1) visant à améliorer la survie globale des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans en comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction, la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation et l'acide mycophénolique à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés en première rémission complète après conditionnement réduit (figure 23).

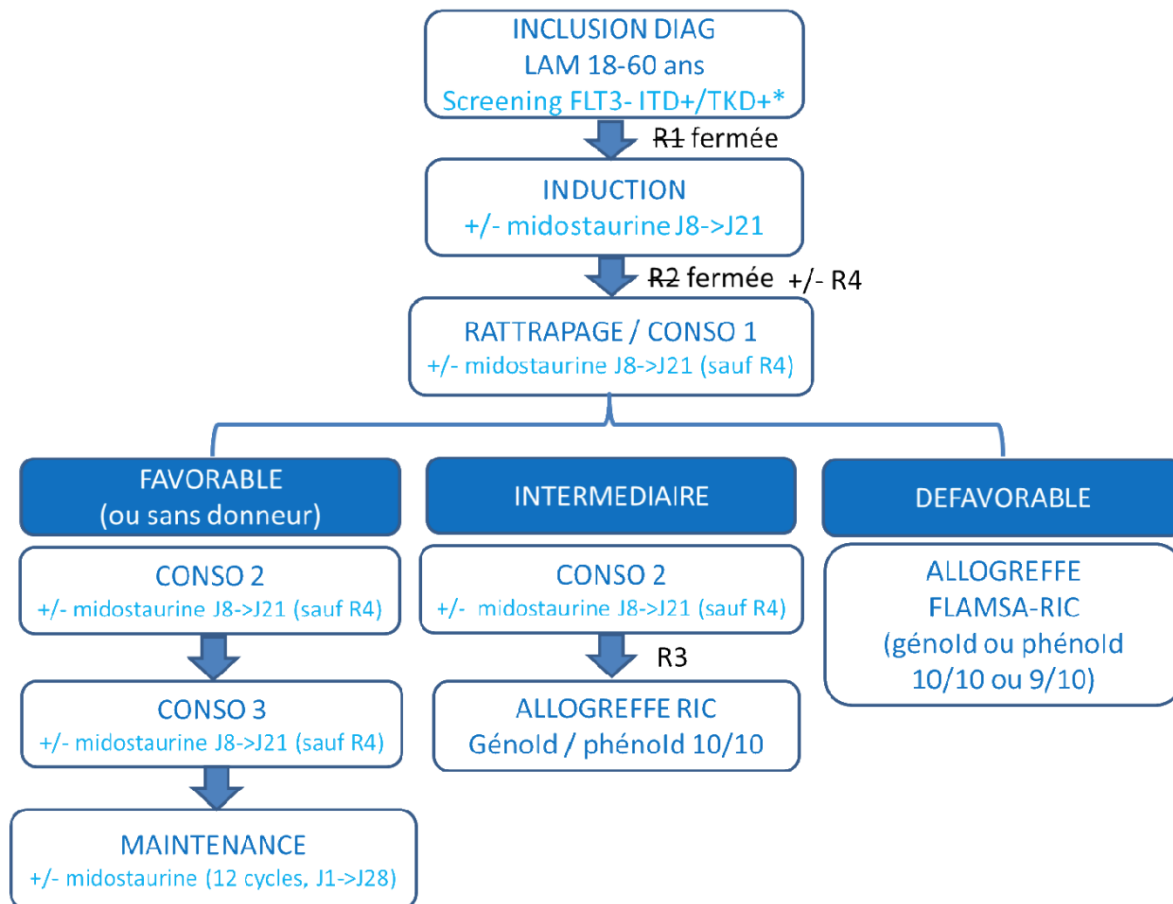


FIGURE 23 : Schéma expérimental simplifié de l'essai BIG ONE

- **Induction :**

Bras R1-DAUNO

DAUNORUBICINE : 90 mg/m²/jour (3 jours) IV lente (30 min), de J1 à J3

CYTARABINE : 200 mg/m²/jour Perfusion IV continue sur 24h, de J1 à J7

Ou

Bras R1-IDA

IDARUBICINE : 9 mg/m²/jour (5 jours) IV lente (30 min), de J1 à J5

CYTARABINE : 200 mg/m²/jour Perfusion IV continue sur 24h, de J1 à J7

Les patients ayant une mutation FLT3-ITD (seuil de positivité : 0,05) ou FLT3-TKD (D835/I836), quelque soit le bras de randomisation de R1, reçoivent de la **midostaurine : 50 mg matin et soir voie orale, de J8 à J21.**

- **Consolidation :**

Cytarabine forte dose : HDAC

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Cytarabine dose intermédiaire : IDAC

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

Les patients ayant une mutation FLT3-ITD (seuil de positivité : 0,05) ou FLT3-TKD (D835/I836), non inclus dans une R4, recevront de la **midostaurine : 50 mg matin et soir voie orale, de J8 à J21.**

- **Maintenance :**

Les patients ayant une mutation FLT3-ITD (seuil de positivité : 0,05) ou FLT3-TKD (D835/I836) et non allogreffés, recevront la midostaurine en maintenance pendant 1 an. Pour chacun des 12 cycles de 28 jours (**1 an**) : **midostaurine 50 mg matin et soir voie orale, de J1 à J28.**

2.3 Données recueillies

2.3.1 Grille de recueil

Une grille de recueil a été élaborée afin de récolter les différentes données.

Sont renseignées dans cette grille, pour chaque patient, des informations sur :

- Le patient : sexe, date de naissance, âge au moment du recueil, âge au moment du diagnostic, comorbidités*, antécédents personnels et/ou familiaux de cancers hématologiques, atteinte du SNC, score PS (voir annexe 1).

** cardiovasculaires, diabète, HTA, IRC, BPCO ou insuffisance respiratoire, obésité (IMC>30)*

- La biologie du patient au moment du diagnostic : caryotype, classification pronostique (selon ELN), type de mutation ITD ou TKD, ration allélique si mutation ITD, mutation NMP1, IDH1 et 2, pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, dans le sang, nombre de plaquettes (G/L), nombre de globules blancs (G/L).
- Greffe au moment du recueil
- Date des RC
- Date des rechutes
- Posologie, durée de chaque cycle et tolérance de chaque ITK prescrits lors de l'induction, la consolidation et l'entretien pour la première ligne, et lors des rechutes : description des effets indésirables, conséquence (poursuite, interruption, diminution de posologie, arrêt)

2.3.2 Modalités de recueil

Les données ont été recueillies à partir des :

- **Prescriptions du logiciel CHIMIO®** de l'Institut Paoli-Calmettes.

Extraction des patients traités par inhibiteur de tyrosine kinase de première ou seconde génération pour une LAM mutée FLT3-ITD et/ou TKD de 2018 à 2021.

- **Compte-rendus d'hospitalisation et de consultation des patients** disponibles dans le logiciel **Hopital Manager®**, utilisé à l'Institut Paoli Calmettes.

Recueil des données sur les patients, la maladie, la tolérance du traitement en première ligne et en rechute et des données de réponse et de survie.

2.3.3 Critères d'évaluation

- Description du nombre d'effets indésirables pour chaque molécule
- Description du nombre de poursuites de traitement sans modifications de prescription et du nombre de modifications de prescription (interruption temporaire, diminution de posologie, arrêt) engendrées par les EI
- Réalisation de courbes de survie globale et survie sans rechute
- Analyse de l'impact de la modification de traitement sur la survie globale

2.3.4 Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées au Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation, unité de Biostatistique et de Méthodologie de l'Institut Paoli Calmettes avec un seuil de significativité $\alpha=0.05$ et à l'aide du logiciel SAS® 9.4, permettant la réalisation de courbes de survie globale et survie sans rechute, ainsi que l'analyse de l'impact de la modification de traitement sur la survie globale.

Les données sont résumées sous forme d'effectifs (pourcentages) pour les variables catégorielles, et de moyennes (écarts-types) et de médianes [min-max] pour les variables continues.

Les critères de survie (globale et sans rechute) sont analysés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier¹⁴⁷ et sont estimés à différents temps avec les intervalles de confiance bilatéraux associés. Les courbes de survie sont tracées. Le suivi est estimé par la méthode du Kaplan-Meier inversé. Le choix de cette méthode non paramétrique se justifie par la taille de l'échantillon considéré.

La survie globale est évaluée en fonction de la présence d'une modification de traitement à l'aide d'un modèle de Cox avec variable dépendante du temps.

Le modèle a été construit par une procédure stepwise basée sur la vraisemblance (seuils d'entrée et de sortie = 0.05). Les hazard ratios (rapports de risques instantanés) ajustés et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés.

2.4 Résultats

2.4.1 Caractéristiques des patients

Notre cohorte se compose de 45 patients diagnostiqués entre le 01/01/2018 et 31/04/2021 répartis comme ci-dessous (figure 24).

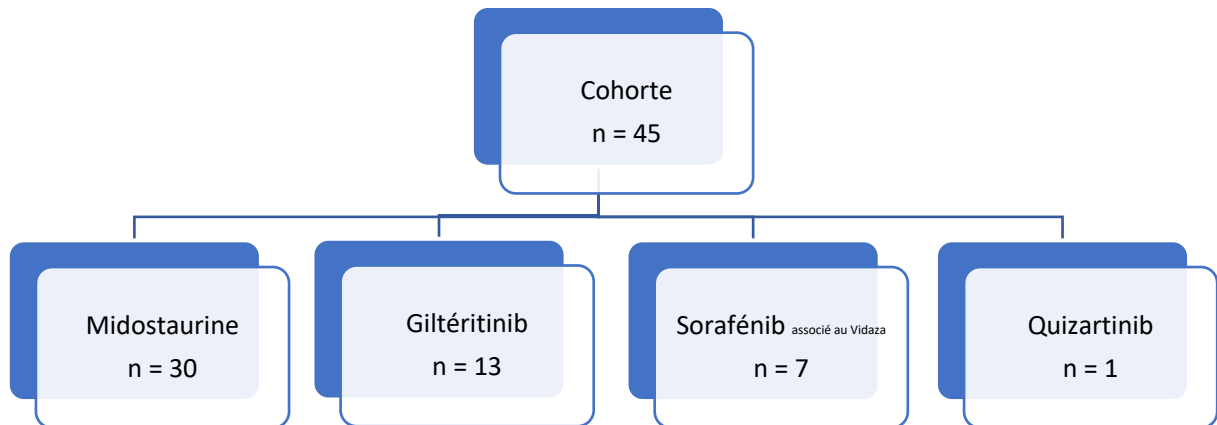


FIGURE 24 : Flowchart de la population étudiée

Parmi ces 45 patients :

- 11 patients (24,4%) ont eu deux des ITK cités ci-dessus
- 4 patients (8,9%) ont eu trois des ITK cités ci-dessus

Les caractéristiques cliniques et biologiques de notre cohorte sont regroupées dans le tableau 10.

Paramètres cliniques			
		n = 45	%
Age au moment du recueil	Âge moyen	59,5	
	Âge median	62	
	Écart type moyen	25,4	
	Age min	24	
	Age max	80	
Age au diagnostic	Âge moyen	56,9	
	Âge median	58,8	
	Ecart type moyen	11,3	
	Age min	23	
	Age max	80	
Sexe	Homme	18	40
	Femme	27	60
Comorbidités La plus représentée dans les deux populations		28 HTA	62,2
Score PS	Moyenne	1 (0-3)	
ATCD personnels de cancer hématologique		5	11,1
ATCD familiaux de cancer hématologique		2	4,4
SNC +		9	20
Greffés au moment du recueil		14	31,1
Patients décédés lors du recueil		9	20
Prise en charge initiale hors IPC		11	24,4
Protocole BIG ONE		30	66,7
Paramètres biologiques			
Caryotype	Caryotype normal	32	71,1
	Caryotype avec anomalies	13	
Mutations	ITD	35	77,8
	TKD	8	17,8
	Non muté lors du diagnostic	1	
	Sans précision	1	
Ratio allélique ITD	Moyenne (étendue)	1,2 (0,049-8,1)	
	>0,5	19	54,3
NPM1 muté		29	64,4
IDH1 muté		5	11,1
IDH2 muté		5	11,1
% blastes MO	Moyenne	74	
	Médiane	77,5	
	Min	27	
	Max	98	
% blastes sang	Moyenne	59	
	Médiane	64	
	Min	12	
	Max	95	
Plaquettes (G/L)	Moyenne	79,5	
	Médiane	68,5	
	Min	7,6	
	Max	235	
Globules blancs (G/L)	Moyenne	82,9	
	Médiane	52,8	
	Min	2,8	
	Max	335	
Groupe cytogénétique (selon ELN)	Favorable	14	31,1
	Intermédiaire	30	66,7
	Défavorable	1	2,2

TABLEAU 10 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients de la cohorte globale

Focus sur deux paramètres cliniques.

- **Comorbidités**

La répartition des patients toutes comorbidités confondues montre que 37,8% des patients n'ont pas de comorbidités ; 6,7% (3/45) ont 1 comorbidité ; 11,1% (5/45) ont 2 comorbidités et 44,4% (20/45) ont eu 3 comorbidités.

Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont l'hypertension artérielle, l'obésité et la BPCO.

- **Score de Performance Status (PS)**

Score PS moyen de 1 ce qui correspond à une activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.

Voir annexe 1.

2.4.2 Données générales

a) Nombre d'EI par molécule

Nous retrouvons 72 EI sur l'ensemble de la cohorte (figure 25), soit en médiane 1,6 par patient.

Les effets indésirables sont retrouvés avec la midostaurine, le giltéritinib et le sorafénib, et non avec le quizartinib (1 seul patient traité par quizartinib sans déclaration d'EI).

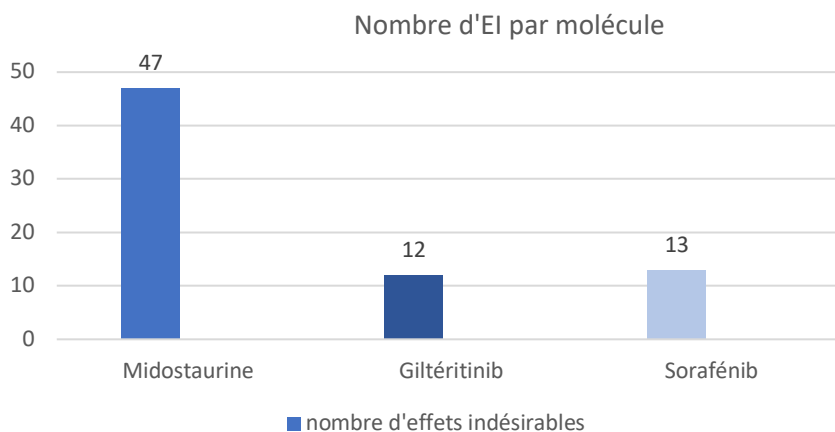


FIGURE 25 : Nombre d'EI par molécule

Sur l'ensemble de nos 45 patients : 30/45 soit **66,7% d'entre eux ont au moins un EI**.

Le nombre maximal d'EI recensés est de 4, pour un patient traité par sorafénib.

Dans leur cohorte respective, la midostaurine entraîne 156,7% d'EI ; le giltéritinib entraîne 92,3% d'EI et le sorafénib 185,7% d'EI.

b) **Répartition des EI par classe**

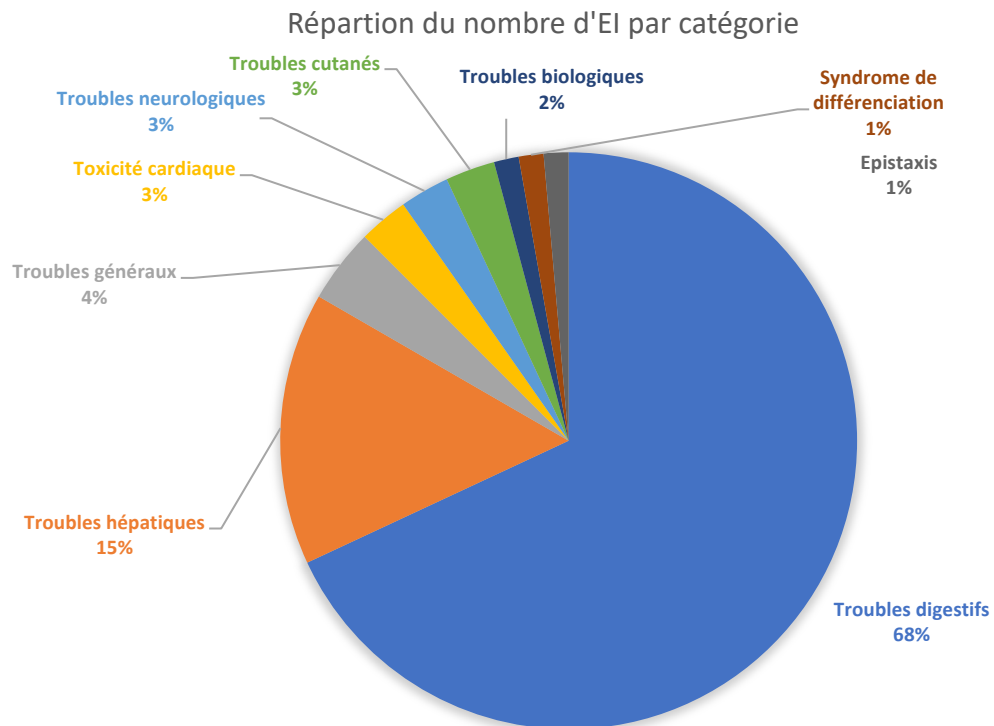


FIGURE 26 : Répartition des EI par classe

On constate que pour l'ensemble des molécules (figure 26) la classe d'EI la plus incriminée est celle des **troubles digestifs (49 EI)** qui comprend : nausées (n=35), vomissements (n=8), diarrhées (n=5) constipation (n=1). Elle représente 68% des EI.

La seconde comprend les **troubles hépatiques (11 EI)** : perturbation des enzymes hépatiques (n=9), cytolyse hépatique (n=2).

La troisième comprend les troubles généraux (3EI) : asthénie (n=1), céphalée (n=1), étourdissements (n=1)

Puis viennent de façon égalitaire la **toxicité cardiaque** (2 EI) : allongement du QT (n=2) ; les **troubles neurologiques (2EI)** : neuropathie axonale (n=1), encéphalopathie postérieure (n=1) et les **troubles cutanés (2EI)**.

Enfin on retrouve les **troubles biologiques (1EI)** : neutropénie fébrile (n=1) ; **syndrome de différenciation (1EI)** et **épistaxis (1EI)**.

c) Répartition des conséquences des EI

Répartition des conséquences de EI

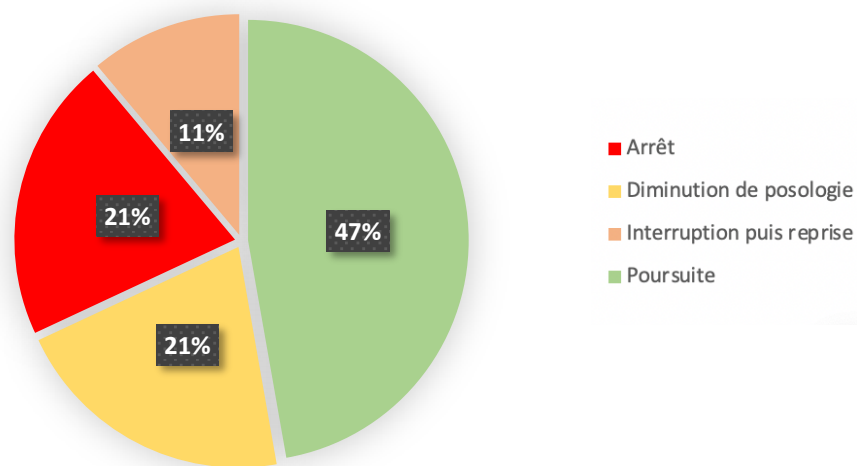


FIGURE 27 : Répartition des conséquences des EI

Les conséquences des EI (figure 27) sur la suite du traitement peuvent être de **4 types** :

- **Poursuite à la même posologie** (absence de conséquence directe)
- **Diminution de posologie avec poursuite du traitement**
- **Interruption transitoire de traitement avec reprise de traitement**
- **Arrêt**

On constate que pour les 3 ITK la catégorie majoritaire est celle de la **poursuite du traitement à la même posologie dans 47% des cas (n=34) malgré la survenue d'EI**.

La seconde catégorie se compose de l'arrêt du traitement ainsi que de la diminution de posologie dans 21% des cas respectivement (n=15) et enfin l'interruption de traitement représente 11% des cas (n=8).

d) **Répartition des conséquences des EI en fonction des classes d'EI**

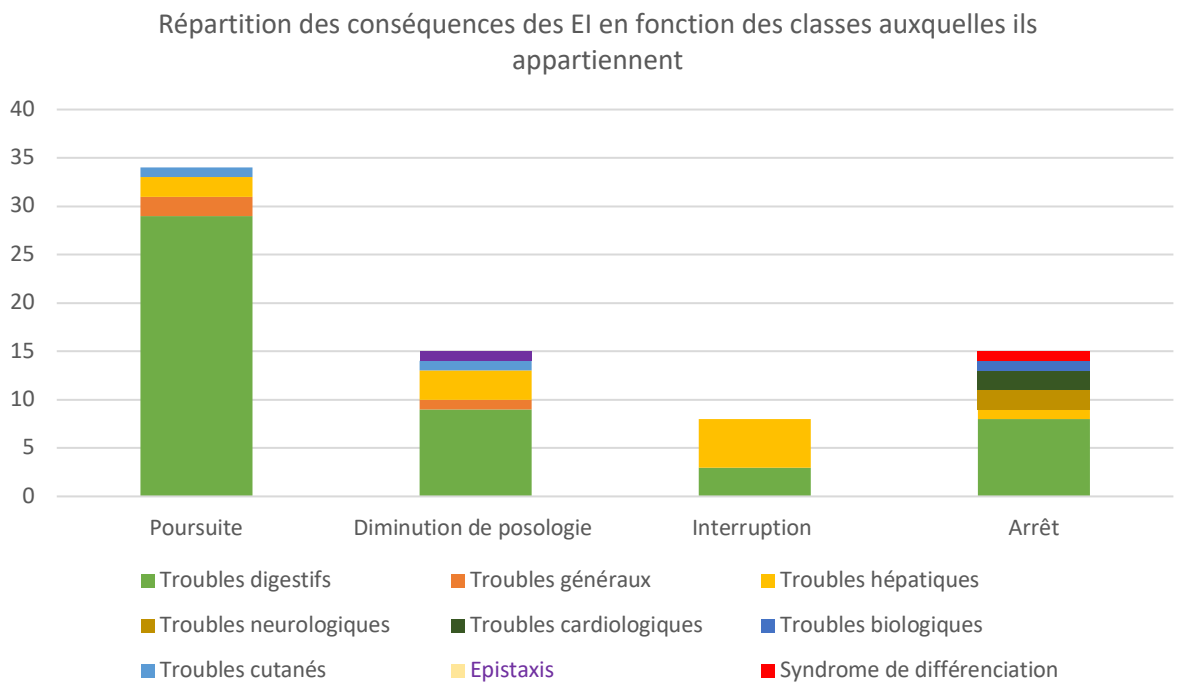


FIGURE 28 : Répartition des conséquences des EI en fonction des classes d'EI

On remarque que les conséquences « poursuite », « diminution de posologie » et « arrêt » la classe d'EI majoritaire est celle des troubles digestifs.

Pour la conséquence « interruption » c'est la classe troubles hépatique qui prédomine.

2.4.3 Données par molécule

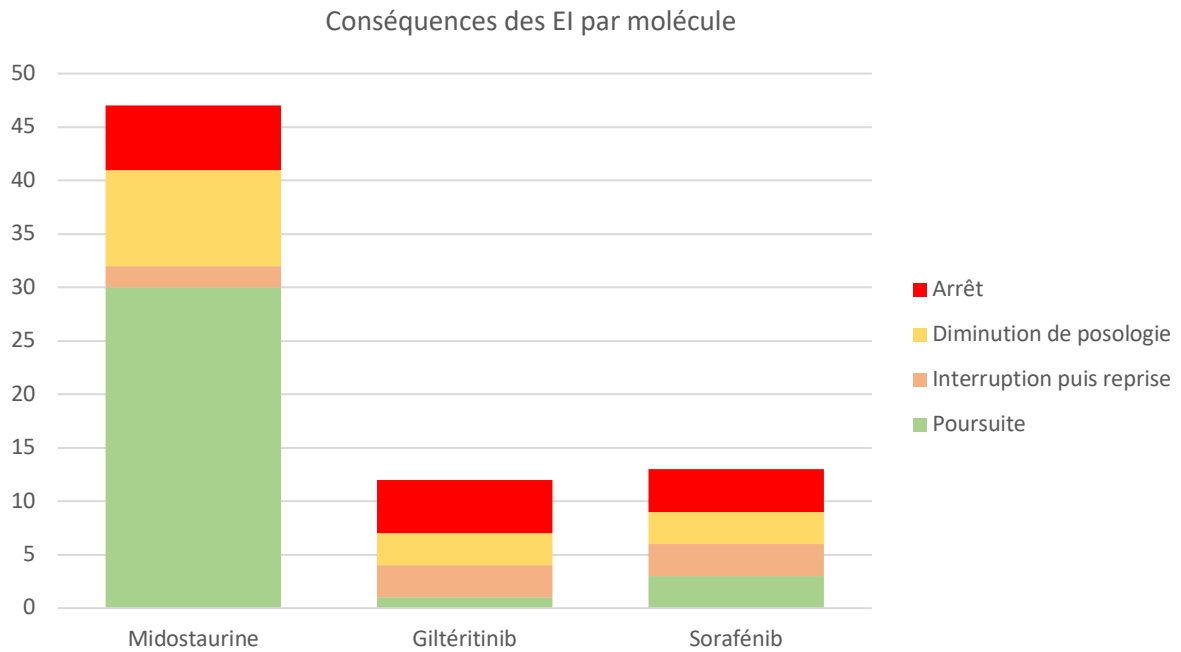


FIGURE 29 : Répartition de la conséquence des EI par molécule

Si l'on regarde la répartition des conséquences des EI par molécule on remarque que pour la midostaurine c'est la poursuite du traitement qui est prédominante alors que pour le giltéritinib et le sorafénib c'est l'arrêt.

Rentrons plus dans le détail en étudiant chaque molécule.

- **Midostaurine**

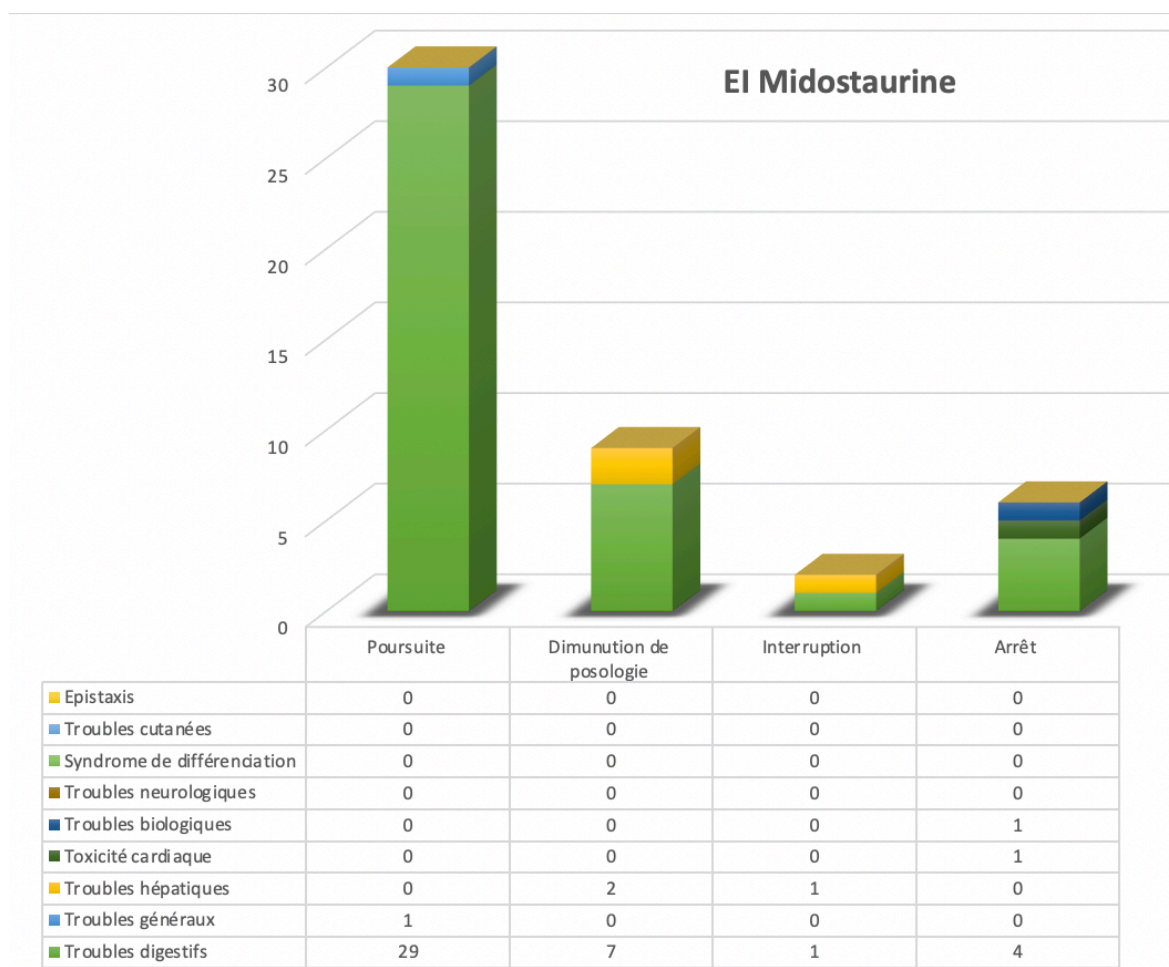


FIGURE 30 : EI midostaurine

Dans notre cohorte de 30 patients ayant eu de la midostaurine, celle-ci est responsable de 47 EI. Nous constatons que la conséquence majoritaire des EI relevés pour les patients est la **poursuite du traitement** (30/47) soit dans 63,8% des cas ; puis la diminution de posologie (9/47) soit dans 12,8% des cas ; puis l'arrêt de traitement dans (6/47) soit dans 14,9% cas et enfin l'interruption de traitement (2/47) soit dans 4,3% des cas.

Les EI les plus retrouvés sont les **troubles digestifs** (41/47) soit 87,2% dont la conséquence majoritaire a été la poursuite du traitement pour 70,7% des cas.

Ensuite viennent les troubles hépatiques (3/47) soit 6,4% dont la conséquence majoritaire a été la diminution de posologie dans 66,7% des cas.

Puis les troubles généraux, biologiques et la toxicité cardiaque se trouvent en même proportion (1/47) soit 2,1% respectivement.

La toxicité cardiaque et les troubles biologiques ont entraîné l'arrêt du traitement.

Les troubles généraux ont entraîné la poursuite du traitement.

- **Giltéritinib**

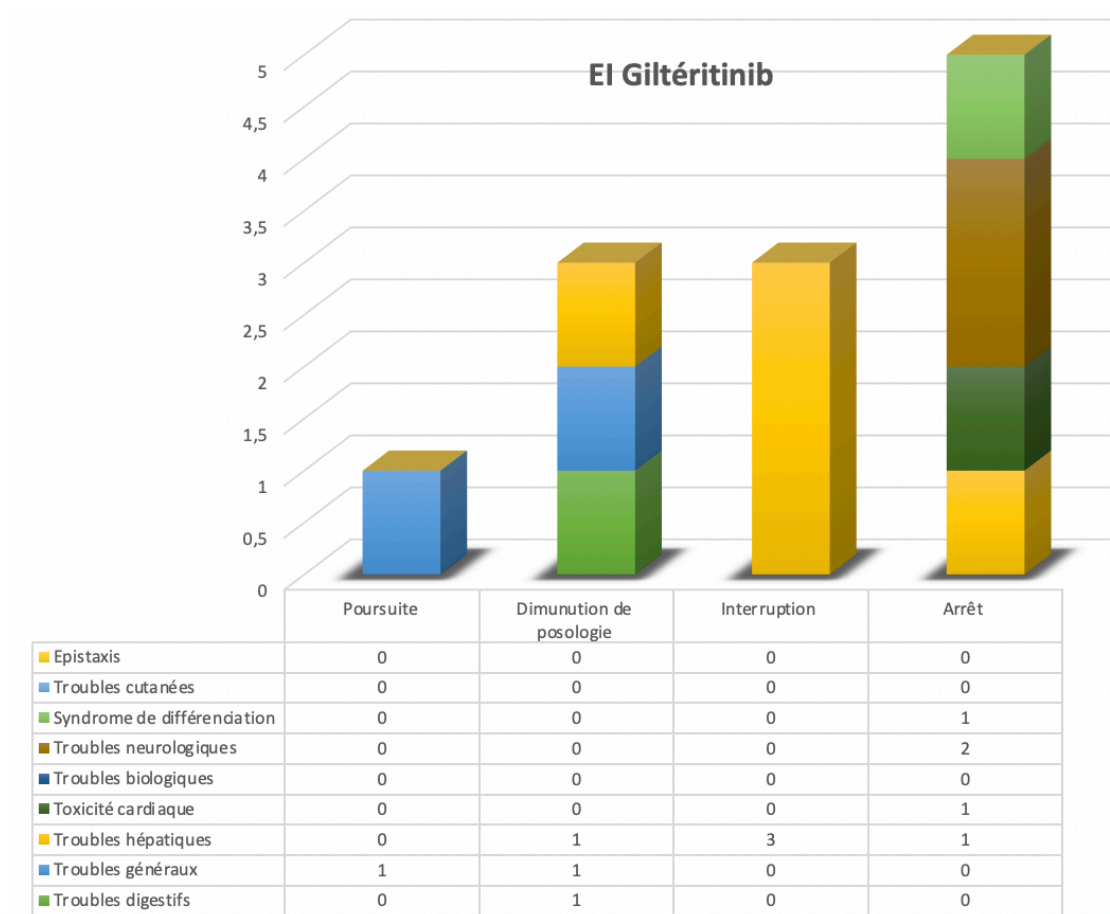


FIGURE 31: EI Giltéritinib

Dans notre cohorte de 13 patients ayant eu du giltéritinib, celui-ci est responsable de **12 EI**.

Nous constatons que la conséquence majoritaire des EI relevés pour les patients est **l'arrêt du traitement** (5/12) soit dans 41,7% des cas ; puis la diminution de posologie et l'interruption de traitement (3/12) soit dans 25% respectivement ; enfin la poursuite de traitement dans (1/12) soit dans 8,3% cas.

Les EI les plus retrouvés sont les **troubles hépatiques** (5/12) soit 41,7 % dont la conséquence majoritaire a été l'interruption du traitement pour 60% des cas.

Les troubles neurologiques et les troubles généraux se trouvent en même proportion (2/12) soit 16,7% respectivement.

Les troubles neurologiques dans 100% des cas ont entraîné l'arrêt du traitement.

Les troubles généraux dans 50% des cas ont entraîné une diminution de posologie et dans 50% des cas une poursuite du traitement.

La toxicité cardiaque, le syndrome de différenciation et les troubles digestifs se trouvent également en même proportion (1/12) soit 8,3% respectivement.

La toxicité cardiaque et le syndrome de différenciation ont entraîné un arrêt du traitement dans 100% des cas et les troubles digestifs ont entraîné une diminution de posologie dans 100% des cas.

- **Sorafénib**

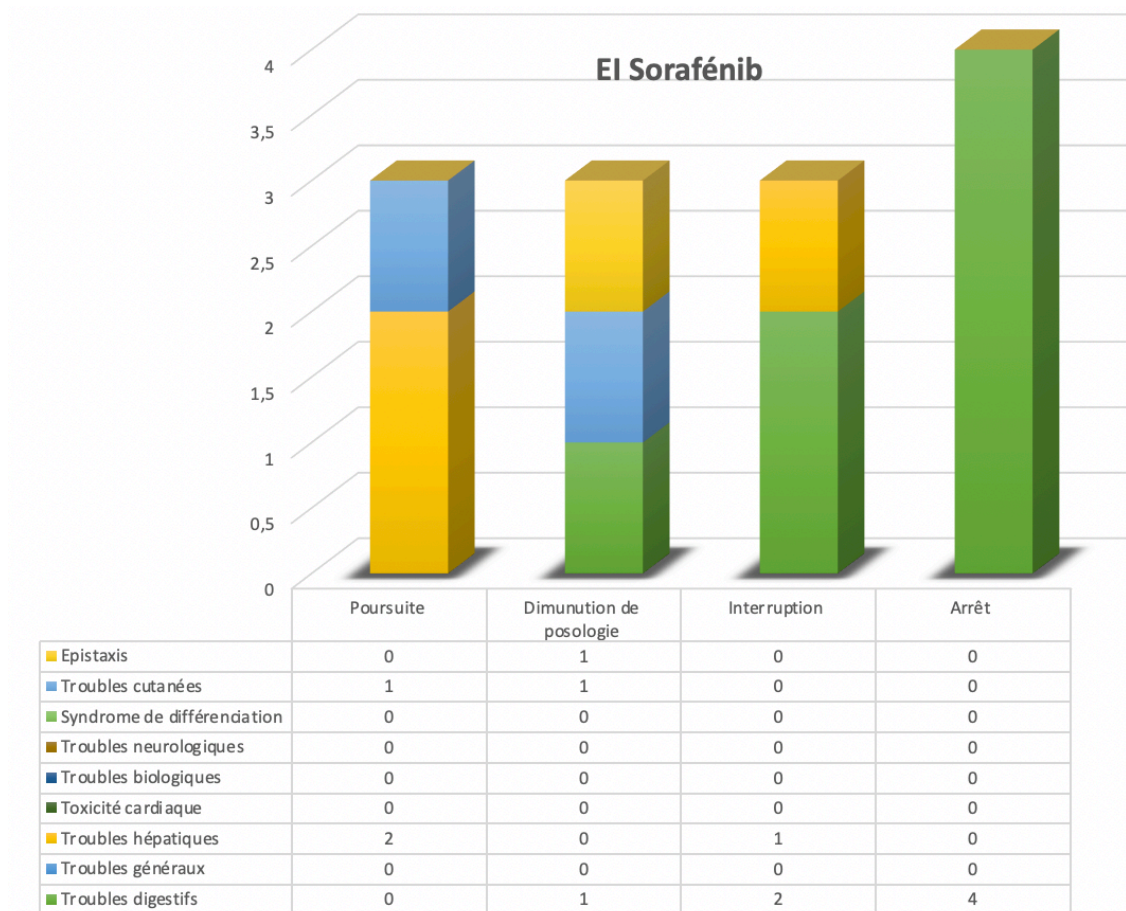


FIGURE 32 : EI Sorafénib

Dans notre cohorte de 7 patients eu du sorafénib, ce dernier est responsable de **13 EI**.

Nous constatons que la conséquence majoritaire des EI relevés pour les patients est l'**arrêt du traitement** (4/13) soit dans 30,7% des cas ; puis la diminution de posologie, l'interruption de traitement et la poursuite de traitement de façon égalitaire (3/13) soit dans 23,1% cas chacun.

Les EI les plus retrouvés sont les **troubles digestifs** (7/13) soit 53,8 % des cas dont la conséquence majoritaire a été l'arrêt du traitement pour 57,1% des cas.

Puis les troubles hépatiques (3/13) soit dans 23% des cas, puis les troubles cutanés (2/13) soit 15,5% des cas et épistaxis (1/13) soit 7,7% des cas.

Les troubles hépatiques ont eu comme conséquence majoritaire dans 66,7% des cas la poursuite du traitement, les troubles cutanés dans 50% des cas ont amené à une poursuite du traitement et dans 50% une diminution de posologie et l'épistaxis a entraîné une diminution de posologie dans 100% des cas.

4.2.4 Données par ligne de traitement

4.2.4.1 Données pour la première ligne

- Induction

30 patients ont eu de la midostaurine pendant l'induction :

- **23/30 soit 76,7% ont eu un EI** qui a eu pour conséquence dans 14 cas/23 soit 60,9% une poursuite ; dans 5 cas/23 soit 21,7% une diminution de posologie à 25 mg deux fois par jour et dans 2 cas/23 soit 8,7% respectivement une interruption et un arrêt de traitement.

- Consolidation

28 patients ont eu de la midostaurine pendant la consolidation :

- **15/28 soit 42,9% ont eu un EI** qui a eu pour conséquence dans 10 cas/15 soit 66,7% une poursuite, dans 2 cas/15 soit 13,3% une diminution de posologie à 25 mg deux fois par jour et dans 3 cas/15 un arrêt de traitement soit 20%.

- Entretien par monothérapie de midostaurine

17 patients ont eu comme traitement d'entretien de la midostaurine :

- **6/17 soit 35.3% ont pu avoir la midostaurine pendant 1 an**

5/6 soit 83,3% ont eu un EI qui ont eu pour conséquence dans 3cas/5 soit 60% une poursuite du traitement et dans 2 cas/5 soit 40% une diminution de posologie à 25 mg deux fois par jour au lieu de 50 mg deux fois par jour.

- **2/17 soit 11.8% sont toujours en cours de traitement par midostaurine**

Pas d'EI renseignés pour le moment

- **9/17 soit 52.9% ont eu de la midostaurine pour une durée inférieure à 1an**

4/9 soit 44,4% ont eu des EI qui ont eu pour conséquence dans 1cas/4 soit 25% un arrêt, dans 3cas/4 une poursuite du traitement soit 75%

La durée-moyenne de midostaurine a été de **4,9 mois**.

C'est lors de l'induction que l'on remarque le plus grand nombre d'EI.

4.2.4.2 Données pour les rechutes

Les rechutes concernent les patients ayant eu le protocole BIG ONE (associé à la midostaurine), ainsi que les patients ayant reçus d'autres protocoles (sans midostaurine) en 1ere ligne.

- A l'induction

2 patients ont rechuté :

- 2/2 soit 100% ont eu giltéritinib**

2/2 soit 100% ont eu un EI qui ont eu pour conséquence dans les 2 cas un arrêt du traitement.

Les signes cliniques à l'origine de l'arrêt du traitement ont été une encéphalopathie postérieure au bout de 20j de traitement pour l'un et une neuropathie axonale au bout de 63 jours de traitement.

Un switch thérapeutique par sorafénib-vidaza a été fait pour un des deux patients qui a présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (diarrhée et vomissement grade III) l'autre patient étant décédé avant la mise en place d'une nouvelle thérapeutique.

- A la consolidation

11 patients ont rechuté :

5/11 soit 45,5% ont eu du giltéritinib

4/5 soit 80% ont eu un EI dont 1/4 soit 25% a eu comme conséquence l'arrêt du traitement et 1/4 soit 50% a eu comme conséquence la poursuite et 2/4 soit 50% la diminution de posologie. Le signe clinique a l'origine de l'arrêt a été la cytolyse hépatique grade III au bout de 21j de traitement

4/11 soit 36,5% ont eu du sorafénib-vidaza

4/4 soit 100% ont eu un EI dont 2/4 soit 50% ont eu comme conséquence un arrêt et 2/4 soit 50% ont eu comme conséquence une poursuite du traitement.

Les signes cliniques à l'origine de l'arrêt du traitement ont été des diarrhées grade II et III.

Un switch thérapeutique a été proposé pour un l'un des deux patients par giltéritinib qui a entraîné un EI ayant eu pour conséquence une diminution de posologie ; l'autre patient a été perdu de vue.

1/11 soit 9% a eu du quizartinib

Pas d'EI décrit, le patient étant toujours sous cette ligne thérapeutique

1/11 soit 9% n'a pas eu de traitement car décédé

Sur les 11 patients ayant rechuté, **2 ont rechuté une seconde fois** :

1/2 soit 50% a eu du giltéritinib sans mention d'EI

1/2 soit 50% a eu du sorafénib associé au vidaza avec un EI ayant eu comme conséquence la poursuite du traitement.

• A l'entretien

9 patients ont rechuté :

6/9 soit 66.7% des patients ont eu du giltéritinib

6/6 soit 100% ont eu un EI dont 2/6 soit 33,3% ont eu comme conséquence un arrêt de traitement (syndrome de différenciation au bout de 30 jours de traitement et toxicité cardiaque au bout de 38 jours de traitement), 3/6 soit 50% ont eu pour conséquence une interruption ; 1/6 soit 16,7% une diminution de posologie

1/9 soit 11.1% n'a pas eu de traitement car décédé

2/9 soit 22.2 % ont eu du sorafénib associé au vidaza.

Un même patient a eu plusieurs EI.

- 3 EI dont la conséquence a été la diminution de posologie
- 1 EI dont la conséquence a été la poursuite
- 1 EI dont la conséquence a été l'arrêt du traitement (nausée grade III)
- 3 EI dont la conséquence a été l'interruption de traitement.

4.2.5 Évènements

Statistiques descriptives

<i>Test</i>	<i>Classes</i>	<i>Statistics</i>	<i>All (n=45)</i>
Traitement 1	MIDOSTAURINE	n	30 (100.00)
		Number of missing data	15
Durée Traitement 1 = MIDOSTAURINE		n	30
		Mean (SD)	13.05 (2.65)
		Median [Min-Max]	14.00 [1.00-14.00]
ITK Rechute 1	GILTERITINIB	n	13 (68.42)
	SORAFENIB-VIDAZA	n	7 (26.32)
	QUIZARTINIB	n	1 (5.26)
Délai Traitement 1 ITK Rechute 1		n	16
		Mean (SD)	5.46 (3.97)
		Median [Min-Max]	4.88 [0.66-15.97]
Durée ITK Rechute 1		n	10
		Mean (SD)	84.40 (109.66)
		Median [Min-Max]	51.50 [21.00-390.00]
		Number of missing data	35
ITK Switch	SORAFENIB-VIDAZA	n	1 (100.00)
Durée ITK Switch		n	1
		Mean (SD)	78.00 (12.73)
		Median [Min-Max]	78.00 [69.00-87.00]

FIGURE 33 : Statistiques descriptives de notre population

4.2.6 La survie

Survie globale à 30 mois

Les critères de survie s'intéressent aux délais jusqu'à l'observation d'un ou plusieurs évènements : ici c'est le décès. On estime ainsi à différents temps la probabilité de ne pas avoir observé cet évènement.

Dans notre cas, la médiane ne peut pas être déterminée puisque moins de la moitié des patients ont présenté l'évènement « décès ».

test	N	n (%)	median	KM à 3 mois [IC 95%]	KM à 6 mois [IC 95%]	KM à 9 mois [IC 95%]	KM à 12 mois [IC 95%]	KM à 18 mois [IC 95%]	KM à 24 mois [IC 95%]	KM à 30 mois [IC 95%]
Tous les patients	45	8 (18%)	. [21.2,.]	100% [100,100]	98% [84,100]	85% [68,94]	81% [63,91]	81% [63,91]	68% [43,84]	68% [43,84]

TABLEAU 11 : Suivi estimé des patients en survie globale

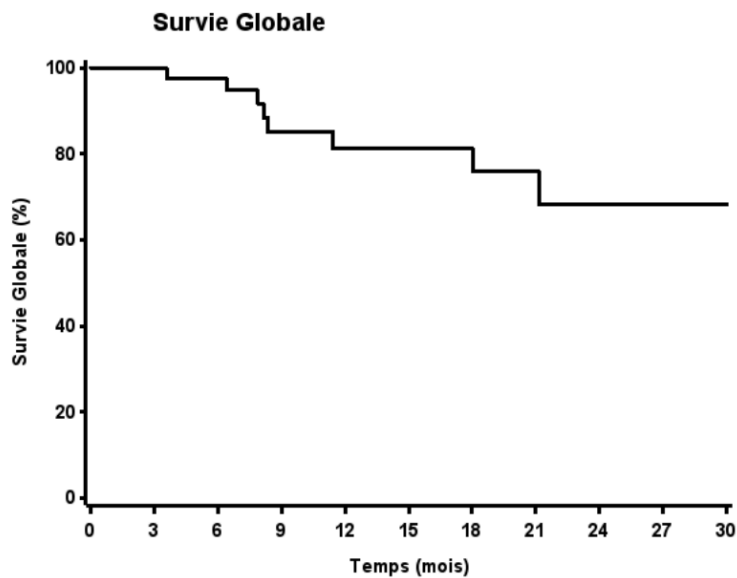


FIGURE 34 : Survie Globale

Modèle de Cox

Une analyse multivariée introduisant l'arrêt du traitement pour cause de switch thérapeutique dû à des EI dans un modèle de Cox a également été réalisée à l'aide d'une procédure Stepwise sélectionnant les facteurs statistiquement influents avec un p-value = 0,5388.

Le modèle de Cox (tableau 12) évalue l'effet pronostique d'un ou plusieurs facteurs sur un critère de survie. En l'occurrence, ici, **l'on ne met pas en évidence d'effet du changement de traitement sur la survie globale (p>0,05).**

<i>Test</i>	<i>Contrast</i>	<i>Hazard Ratio</i> <i>[95% CI]</i>	<i>p-value</i>
Changement Traitement	Oui vs Non	1.58 [0.37,6.76]	0.5388

TABLEAU 12 : Modèle Cox temps-dépendant expliquant la survie globale en fonction d'un changement de traitement

Survie sans leucémie

Les critères de survie s'intéressent aux délais jusqu'à l'observation d'un ou plusieurs évènements. Pour la **survie sans leucémie** on s'intéressera à la première rechute ou au décès si le patient est décédé. On estime ainsi la différence à différents temps la probabilité de ne pas avoir observé ces évènements.

La hauteur de chaque marche est proportionnelle au nombre d'évènements sur l'intervalle par rapport au nombre de patients encore exposés. Les censures correspondant aux patients non évaluables au fur et à mesure du suivi peuvent être représentées par des traits verticaux.

A 9 mois le taux de survie sans leucémie est de 55% dans notre étude. A partir de 18 mois il est de 38%.

<i>test</i>	<i>N</i>	<i>n (%)</i>	<i>median</i>	<i>KM à 3</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 6</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 9</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 12</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 18</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 24</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>	<i>KM à 30</i> <i>mois [IC</i> <i>95%]</i>
Tous les patients	45	23 (52%)	10.3 [4.9,.]	83% [68,92]	61% [44,74]	55% [38,69]	42% [26,57]	38% [22,54]	38% [22,54]	38% [22,54]

TABLEAU 13 : Suivi des patients pour la survie sans leucémie

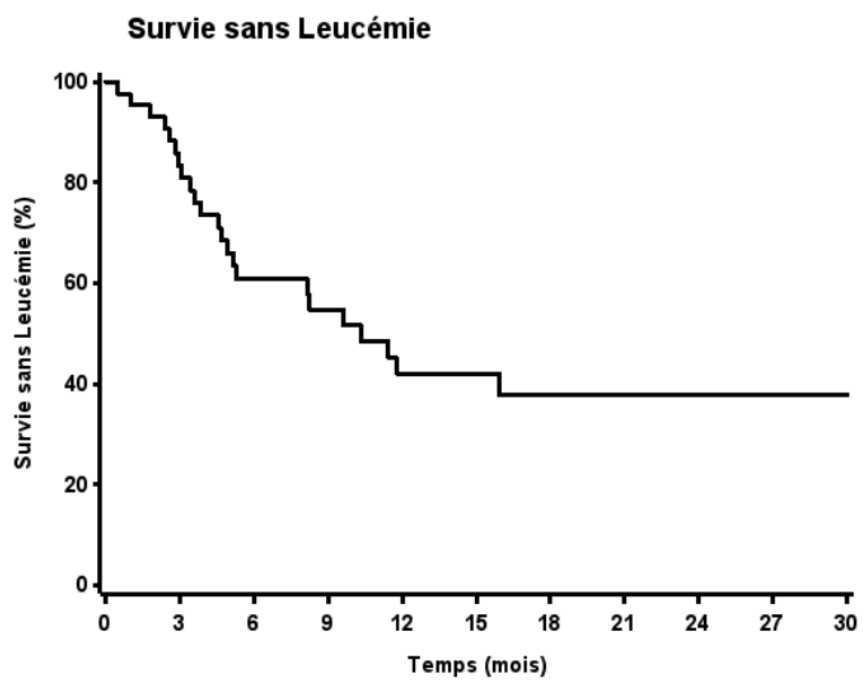


FIGURE 35 : Survie sans leucémie

Discussion

Les LAM constituent un groupe très hétérogène d'hémopathies. Comme de nombreux cancers, elles sont caractérisées par l'acquisition de multiples mutations somatiques affectant les gènes de différentes catégories fonctionnelles.

Avec les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase font partie d'une nouvelle génération de médicaments anticancéreux appelée communément thérapies ciblées. Leurs potentialités révélées au cours des essais thérapeutiques, ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques ; leur utilisation répond à l'identification de cibles moléculaires spécifiques.

L'arrivée sur le marché des thérapies ciblées a amélioré le taux de survie des patients et leur a apporté une meilleure qualité de vie par la diminution de la gravité des effets secondaires¹⁴⁹.

Analyse de la population étudiée

Le recueil de données pour notre étude s'est effectué entre le 01/01/2018 et 31/04/2021.

A la fin de l'étude, notre échantillon se compose de 45 patients. Nous avons inclus la totalité des patients prévus initialement durant la période de l'étude.

Durant la période d'étude 72 effets indésirables ont été comptabilisés toute molécule confondue. Si on rapporte le nombre d'EI au nombre de patients par médicament, le médicament dans notre étude qui semble être le plus toxique est le sorafénib (185,7%), suivi de la midostaurine (156,7% d'EI), puis du giltéritinib (92,3%) : ce qui est en corrélation avec leur type de génération. La midostaurine et le sorafénib sont des inhibiteurs de première génération dits pan kinase, moins spécifiques et donc entraînant plus d'EI à la différence du giltéritinib qui lui est un inhibiteur de seconde génération dit plus spécifique. Si l'on regarde à présent le taux de conséquence « arrêt du traitement » qui est la conséquence la plus grave suite à la déclaration d'EI on constate que c'est pour le giltéritinib que celle-ci est la plus élevée (41,6%) (contre 12,8% pour la midostaurine et 30,7% pour le sorafénib). Cela pourrait laisser penser que le giltéritinib est certes moins toxique mais que quand des EI se manifestent ils sont suffisamment graves pour entraîner l'arrêt sans reprise du traitement (cas par exemple dans notre étude des toxicités neuronales et du syndrome de différenciation).

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 58,8±11,3ans. Cinq patients ont moins de 50 ans. La population de notre étude possède un âge médian légèrement inférieur à celui retrouvé dans la littérature qui est de 63 ans.

Plus de la moitié des patients inclus dans notre étude présente au moins 1 comorbidité. Les comorbidités les plus représentées sont l'hypertension artérielle, l'obésité et la BPCO.

Chez les patients âgés, l'influence des comorbidités sur la survie globale et l'obtention d'une RC est importante. Les comorbidités dans la population de l'étude, représentative de la population générale, sont en nombre non négligeable, et peuvent donc avoir un impact important sur la réponse aux traitements.

L'analyse de l'**état général** OMS (score PS) relevé lors de la première consultation de prise en charge montre que les patients ont en moyenne un score PS = 1 (activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail). 1 seul patient avait un score PS = 3 (capable de seulement de quelques soins personnels : alité ou en chaise plus de 50% du temps). Le taux du score PS a pu varier pour certains patients passant d'un score PS = 0 lors de la première consultation à un score PS 1-2 au fur et à mesure des différentes cures de chimiothérapies. Cependant cette donnée n'a pas pu être analysée pour l'ensemble de la cohorte car ces informations n'étaient pas renseignées dans plus de la majorité des dossiers informatisés.

Le **sexe ratio**, de 1 homme pour 1,5 femme dans notre cohorte, met en évidence une majorité de femme, ce qui est en corrélation avec un taux d'incidence supérieur pour la femme que pour l'homme⁴. De plus, les femmes dans notre cohorte ont été plus touchées par les EI que les hommes tout type d'EI confondus, rapporté au nombre de femmes et d'hommes. La question se pose toutefois de savoir si les hommes déclarent autant les EI que les femmes ou si elles sont plus sujettes à leur apparition.

Le **caryotype** est majoritairement normal dans notre cohorte (71,1%) alors que dans la littérature on peut trouver comme donnée un caryotype anormal observé chez près de 60 % des patients présentant une LAM au diagnostic. 13 patients avaient un caryotype anormal majoritairement représenté par une t(8,21) classiquement rattachée au groupe de bon pronostic.

Les mutations ITD dites de pronostic péjoratif sont majoritaires dans notre cohorte (77,8%) contre 17,8% pour les mutations TKD. Ce qui est également retrouvé dans la littérature avec trois quart de mutations ITD⁴. Seulement 7 patients sont mutés ITD sans être mutés NMP1. 1 patiente n'était pas mutée au moment de la prise en charge, elle a développé une mutation lors d'une rechute.

Le **ratio allélique** ITD moyen est de 1,2. Quand celui-ci est > 0,5 (19 patients) il est révélateur d'une survie plus faible. Les patients présentant la mutation ITD du gène FLT3 ont un moins bon pronostic surtout si le nombre d'allèles mutés est élevé (>0,5), et peuvent ainsi avoir un pronostic défavorable.

La mutation NMP1 est retrouvée dans 64,4% des cas. C'est une mutation observée dans 1/3 des LAM et environ 50-60 % des LAM à caryotype normal. Il existe une grande fréquence d'association avec la mutation FLT3-ITD, en effet dans notre cohorte, 28 patients (62,2%) sont mutés ITD + NMP1.

Lorsque la mutation NMP1 est associée à une mutation FLT3 ITD avec ratio élevé (>0,5) le pronostic est intermédiaire, et lorsque qu'elle est associée à une mutation FLT3 ITD avec ration faible (<0,5), le pronostic est meilleur.

Les mutations IDH1 et IDH2 sont retrouvées chez 10 patients. Aucun patient de notre cohorte n'était muté IDH1 et IDH2 simultanément. En cas de rechute, d'autres options thérapeutiques sont envisageables avec les inhibiteurs d'IDH1 et IDH2.

Concernant les paramètres biologiques, les patients étaient pour un nombre non négligeable hyperleucocytaires, avec une moyenne de globules blancs de 82.9 G/L. Ces patients ont habituellement recours à une chimiothérapie de débulking par HYDREA® (hydroxycarbamide) pour diminuer les globules blancs. L'hyperleucocytose est une situation d'urgence nécessitant le transfert en milieu spécialisé quand les leucocytes sont compris entre 50 et 100 G/L.

L'analyse des **groupes cytogénétiques** (selon l'ELN) montre que la majorité des patients a un groupe cytogénétique intermédiaire (66,7%). Seule une patiente a un groupe cytogénétique défavorable et est décédée.

Sur les 9 patients décédés, 1 avait un groupe défavorable et 8 avait un groupe intermédiaire.

Analyse des traitements

Midostaurine : inhibiteur de tyrosine kinase de première génération dit pan kinase.

Parmi les patients de notre étude, 66,7% ont été inclus dans l'essai BIG ONE et ont ainsi pu recevoir la midostaurine conformément à son utilisation décrite dans l'AMM c'est-à-dire en première intention dans la LAM mutée FLT3 nouvellement diagnostiquée.

Sur les 30 patients, 6 se sont vus arrêter le traitement à différents moments du protocole pour les raisons suivantes : 4 pour troubles digestifs (nausées et vomissement de grade III/IV), 1 pour toxicité cardiaque (pas d'avantage précisée) et 1 pour trouble biologique (neutropénie fébrile). 9 patients ont eu une diminution de posologie à 25mg x 2/jour sans ré augmentation à la dose pleine de 50mg x 2/jour et cela concernait 7 patients pour des troubles digestifs et 2 patients pour des troubles hépatiques. 2 patients ont eu une interruption de traitement causée pour l'un par des troubles digestifs (nausées) qui se sont résolus grâce à l'interruption et pour l'autre par des troubles hépatiques (sans précision) résolutifs également pendant la période d'interruption.

L'essai RATIFY (étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, incluant 717 patients) fait mention des effets indésirables les plus fréquents : nausées (83,4 %), vomissements (60,7 %) ce qui est en accord avec notre cohorte (la classe d'EI la plus fréquente est celle des troubles digestifs).

Les EI se sont manifestés à la phase d'induction chez 23/30 patients soit 76,7%, puis pendant la phase de consolidation 15/28 patients soit 42,9% et enfin pendant l'entretien 5/17 patients soit 29,4% pour les patients ayant eu de la midostaurine avec une durée égale à 1 an et 4/17 soit 23,5% ont pour les patients ayant eu de la midostaurine avec une durée inférieure à 1 an.

La durée moyenne de traitement par midostaurine a été de 4,9 mois chez les patients avec durée de traitement inférieure à 1 an, durée qui reste relativement faible.

Giltéritinib : inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération dit sélectif.

13 de nos patients ont reçu du giltéritinib conformément à son utilisation décrite dans l'AMM c'est-à-dire en rechute ou réfractaire avec une LAM mutée FLT3.

5 patients se sont vus arrêter le traitement : 2 pour troubles neurologiques, 1 pour toxicité cardiaque, 1 pour syndrome de différenciation et 1 pour troubles hépatiques. L'arrêt est la conséquence majoritaire dans notre cohorte pour le giltéritinib alors que c'est un ITK de seconde génération, plus spécifique, pour lequel nous nous attendons à un meilleur profil de tolérance la midostaurine et le sorafénib qui sont des inhibiteurs de première génération. 3 patients ont eu une diminution de posologie : 1 pour troubles hépatiques, 1 pour trouble générale (asthénie) et un pour troubles digestifs (nausées). L'interruption de traitement a également touché 3 patients pour troubles hépatiques.

On constate donc que dans une majorité de cas (46,7%) les EI sont de nature hépatique.

Dans l'étude ADMIRAL, essai clinique, multicentrique, randomisé, en ouvert, de phase III, mené auprès de patients adultes atteints de LMA récidivante ou réfractaire exprimant une mutation FLT3, les troubles hépatiques (modifications du bilan biologique des enzymes hépatiques ASAT/ALAT) sont représentés à hauteur de 40 et 42% pour n = 246. Ceux sont parmi les pourcentages d'EI les plus élevés, ce que nous retrouvons également dans notre cohorte.

Sorafénib : inhibiteur de tyrosine kinase de première génération dit pan kinase.

7 de nos patients ont reçu du sorafénib, en statut hors AMM (utilisé ici pour son effet immuno modulateur).

4 patients se sont vus arrêter le traitement, pour des troubles digestifs exclusivement. 3 patients ont eu une diminution de posologie : 1 pour épistaxis, 1 pour trouble cutané et 1 pour trouble digestif. 3 patients ont eu une interruption de traitement : 2 pour troubles digestifs et 1 pour trouble hépatique. Les EI les plus fréquents sont donc digestifs.

Stratégies de prise en charge des EI

Suivant le type d'EI, il est possible de mettre en place des traitements symptomatiques, c'est notamment le cas pour les troubles digestifs. Ces derniers sont la classe d'EI majoritairement retrouvée dans notre étude : 68%. 20 EI sur les 49 que représentent les troubles digestifs, ont entraîné une conséquence sur le traitement : interruption (3/20 soit 15%) ; diminution de posologie

(9/20 soit 45%) et arrêt du traitement (8/20 soit 40%). La diminution de posologie est la conséquence majoritaire.

Médicaments de support prescrits sur notre établissement, concernant les patients de notre cohorte qui ont présentés des EI digestifs :

- **Nausées, vomissements**

La famille de médicaments la plus utilisée a été celle des benzamides avec le métoclopramide (Primperan®). Dans certains cas, pour des nausées ou vomissements sévères, des corticoïdes (methylprednisolone) ont été ajoutés au Primperan®.

- **Diarrhées**

Le diosmectide (Smecta®) ainsi que le loperamide (Imodium®) ont été prescrits. Certains patients pour qui les diarrhées ont été sévères ont pu recevoir du Lactéol® en plus des deux traitements cités ci-dessus.

- **Constipation**

Un rappel des règles hygiéno diététiques a été fait pour le patient concerné.

La seconde classe d'EI la plus fréquente sont les troubles hépatiques qui sont mis en évidence soit lors de la réalisation de bilans sanguins de contrôle, soit par l'apparition de douleur, de nausées, d'une asthénie.... Pour ces EI, il n'y a pas de traitement symptomatique approprié.

Programmes de prise en charge des patients sous chimiothérapies orales

De nombreux programmes de prise en charge des molécules per os existent en France.

L'institut Paoli-Calmettes propose une prise en charge des thérapies orales dans son parcours HLM dit Hors Les Murs. Les patients ont une consultation tripartite composée de la consultation avec l'oncologue qui prescrit le traitement per os, l'infirmier expert, et le pharmacien hospitalier qui explique au patient les modalités de prise de la chimiothérapie et fait une conciliation médicamenteuse avec réalisation d'un Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) afin de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses. La pharmacie de ville est aussi impliquée dans ce parcours puisque pour les traitements dispensés en ville, elle nous retourne à M+1, M+3 et M+6 de l'initiation de la chimiothérapie les questionnaires d'observance GIRERD. Un lien ville-hôpital est donc créé.

Les molécules de cette étude (midostaurine, giltéritinib, soréfanib, quizartinib) ne font actuellement pas partie de la liste des molécules HLM pour lesquelles une consultation pharmaceutique est réalisée, le pharmacien hospitalier ne voit donc pas ces patients pour le moment. Dans les

perspectives de cette étude, il serait intéressant d'inclure ces molécules dans le programme HLM de L'institut Paoli-Calmettes à court terme, afin d'accompagner au mieux les patients sous ITK anti FLT3.

Conclusion

Les caractéristiques du paysage moléculaire sont fondamentales au développement de nouvelles approches thérapeutiques et offrent de nouvelles opportunités d'individualisation des traitements. Grâce au séquençage NGS et à la compréhension du phénomène de leucémogénèse, de nouvelles thérapeutiques ont été développées ciblant les altérations génétiques mises en évidence. L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase en fait partie.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance des ITK anti-FLT3 de première et seconde génération en association à la chimiothérapie ou en monothérapie. Elle nous a permis de montrer sur une cohorte de faible taille l'impact que les effets indésirables provoqués par les différents ITK ont sur la poursuite du traitement des patients.

Il serait intéressant de réaliser ce type d'étude sur une population de plus grand effectif pour identifier des populations à risque d'effets indésirables, et éventuellement construire un score de risque permettant d'identifier et de prendre en charge au plus tôt les effets indésirables des patients.

Il ne faut cependant pas omettre qu'une part non négligeable des modifications de prescriptions n'est pas causée par les toxicités des chimiothérapies mais par les rechutes des patients.

La LAM reste une maladie grave nécessitant encore des progrès sur les thérapeutiques.

Annexe

Annexe 1 : Score de Performance Status (PS) de l'OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler Alité moins de 50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même Alité ou en chaise en permanence

Bibliographie

1. Maynadié, M. & Troussard, X. Épidémiologie des leucémies aiguës. *Rev. Francoph. Lab.* **2015**, 29–33 (2015).
2. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* **129**, 424–447 (2017).
3. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-2>.
4. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM-L, Landgren O, Dickman PW, Björkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 16 avr 2009;113(16):3666- 72.
5. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 fev 2016. <https://www.cancerfrExpertises--Publ.-Donnees-Sur--CancersSurvie--Pers.-Atteintes--Cancer-En-Fr.-MetropolitaineHemopathies-MalignesLeucemies-Aigues-Myeloides-LAM>.
6. Creutzig, U. *et al.* Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups: Genetics in AML Covering All Age Groups. *Cancer* **122**, 3821–3830 (2016).
7. Schoch, C. *et al.* The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica* **89**, 1082–1090 (2004).
8. Löwenberg, B. *et al.* Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J. Clin. Oncol.* **16**, 872–881 (1998).
9. Juliusson, G. *et al.* Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* **113**, 4179–4187 (2009).
10. Greenwood, M. J. *et al.* Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **47**, 1245–1252 (2006).
11. Canaani, J. *et al.* Long term impact of hyperleukocytosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: An analysis from the acute leukemia working party of the EBMT: Canaani *et al.* *Am. J. Hematol.* **92**, 653–659 (2017).
12. Kayser, S. *et al.* The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* **117**, 2137–2145 (2011).
13. Weinberg, O. K. *et al.* Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* **113**, 1906–1908 (2009).
14. Miesner, M. *et al.* Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as “AML not otherwise specified” (AML-NOS) or “AML with myelodysplasia-related changes” (AML-MRC). *Blood* **116**, 2742–2751 (2010).
15. Grimwade, D. *et al.* Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* **116**, 354–365 (2010).
16. Renneville, A. *et al.* Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia* **22**, 915–931 (2008).
17. Falini, B. & Martelli, M. P. Impact of genomics in the clinical management of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **28**, 90–97 (2015).

18. Gerstung, M. *et al.* Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat. Genet.* **49**, 332–340 (2017).
19. Bennett, J. M. *et al.* Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br. J. Haematol.* **33**, 451–458 (1976).
20. 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).
21. Harris, N. L. *et al.* The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann. Oncol.* **10**, 1419–1432 (1999).
22. Vardiman, J. W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**, 937–951 (2009).
23. Bernard J. leucémie aiguë. Essai de traitement par des injections intramédullaires de colchicine. Modifications médullaires et sanguines. *Le sang*, 1939; 13: 434.
24. Bessis M, Bernard J. Remarquables résultats du traitement par l'exsangulno-transfusion d'un cas de leucémie aiguë. *Bull Mém Soc Hôp Paris*, 1947; 63: 871-877.
25. Bessis M, Dausset J. Etude critique des rémissions au cours des leucémies aiguës traitées par exsanguino-transfusion. *Rev Hémat*, 1950; 5: 188-225.
26. Farber S, Diamond D, Mereer R, Sylvester R, Wolff J. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folie acid antagonist, 4-Aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *New England J Med*, 1948; 238 (23): 787-793.
27. Bernard J. Traitements actuels des leucémies aiguës. *L'omnipraticien français*, 1965; 31(8): 539-542.
28. Dameshek W. *Chemotherapy of leukemia and leukosarcoma.* Grune et Stratton. New York; 1949.
29. Chen, Y. *et al.* The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4182 (2016).
30. Mamez, A.-C. *et al.* Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **57**, 2281–2288 (2016).
31. Cheson, B. D. *et al.* Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **21**, 4642–4649 (2003).
32. Kern, W. *et al.* Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* **101**, 64–70 (2003).
33. Rowe, J. M. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology* **2009**, 396–405 (2009).
34. Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1136–1152 (2015).
35. Dombret, H. & Gardin, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* **127**, 53–61 (2016).
36. 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).
37. Fernandez, H. F. *et al.* Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1249–1259 (2009).
38. Patel, J. P. *et al.* Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1079–1089 (2012).
39. Burnett, A. K. *et al.* A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* **125**, 3878–3885 (2015).

40. Willemze, R. *et al.* High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. *J. Clin. Oncol.* **32**, 219–228 (2014).
41. Lancet, J. E. *et al.* Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* **123**, 3239–3246 (2014).
42. Hills, R. K. *et al.* Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* **15**, 986–996 (2014).
43. 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).
44. Kantarjian, H. M. *et al.* Phase II Study of Clofarabine Monotherapy in Previously Untreated Older Adults With Acute Myeloid Leukemia and Unfavorable Prognostic Factors. *J. Clin. Oncol.* **28**, 549–555 (2010).
45. Mayer, R. J. *et al.* Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **331**, 896–903 (1994).
46. Löwenberg, B. *et al.* Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1027–1036 (2011).
47. 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.* **31**, 3360–3368 (2013).
48. Miyawaki, S. *et al.* A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* **117**, 2366–2372 (2011).
49. Thomas, X. *et al.* Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study. *Blood* **118**, 1754–1762 (2011).
50. Webster, J. A. & Pratz, K. W. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk. Lymphoma* **59**, 274–287 (2018).
51. Gurion, R. *et al.* Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2012) doi:10.1002/14651858.CD008238.pub3.
52. Kantarjian, H. M. *et al.* Guadecitabine (SGI-110) in treatment-naïve patients with acute myeloid leukaemia: phase 2 results from a multicentre, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1317–1326 (2017).
53. Grimwade, D., Ivey, A. & Huntly, B. J. P. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood* **127**, 29–41 (2016).
54. Stone, R. M. *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N. Engl. J. Med.* **377**, 454–464 (2017).
55. Balsat, M. *et al.* Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With *NPM1* Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J. Clin. Oncol.* **35**, 185–193 (2017).
56. 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).
57. Cilloni, D. *et al.* Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Detection of Minimal Residual Disease by Standardized *WT1* Assay to Enhance Risk Stratification in Acute Myeloid Leukemia: A European LeukemiaNet Study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5195–5201 (2009).
58. Krönke, J. *et al.* Monitoring of Minimal Residual Disease in *NPM1* -Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study From the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* **29**, 2709–2716 (2011).
59. Ivey, A. *et al.* Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N. Engl. J. Med.* **374**, 422–433 (2016).
60. Roloff, G., Lai, C., Hourigan, C. & Dillon, L. Technical Advances in the Measurement of

- Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Med.* **6**, 87 (2017).
61. Ommen, H. B. Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukaemia: a review of the current evolving strategies. *Ther. Adv. Hematol.* **7**, 3–16 (2016).
 62. Vanderhoek, M., Juckett, M. B., Perlman, S. B., Nickles, R. J. & Jeraj, R. Early assessment of treatment response in patients with AML using [18F]FLT PET imaging. *Leuk. Res.* **35**, 310–316 (2011).
 63. Sung, P. J. & Luger, S. M. Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* **18**, 1 (2017).
 64. Buccisano, F. *et al.* The emerging role of measurable residual disease detection in AML in morphologic remission. *Semin. Hematol.* **56**, 125–130 (2019).
 65. Fürstenau, M., De Silva, N., Eichhorst, B. & Hallek, M. Minimal Residual Disease Assessment in CLL: Ready for Use in Clinical Routine? *HemaSphere* **3**, (2019).
 66. Koreth, J. *et al.* Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA* **301**, 2349 (2009).
 67. on behalf of the HOVON and SAKK Leukemia Groups *et al.* Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40–60 years. *Leukemia* **29**, 1041–1050 (2015).
 68. Cornelissen, J. J. *et al.* Comparative Analysis of the Value of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With Monosomal Karyotype Versus Other Cytogenetic Risk Categories. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2140–2146 (2012).
 69. Lioure, B. *et al.* Early matched sibling hematopoietic cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study. *Blood* **119**, 2943–2948 (2012).
 70. Brands-Nijenhuis, A. V. M. *et al.* Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Haematologica* **101**, 248–255 (2016).
 71. Lapidot, T. *et al.* A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* **367**, 645–648 (1994).
 72. Valk, P. J. M. *et al.* Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1617–1628 (2004).
 73. Figueroa, M. E. *et al.* DNA Methylation Signatures Identify Biologically Distinct Subtypes in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* **17**, 13–27 (2010).
 74. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **368**, 2059–2074 (2013).
 75. Grove, C. S. & Vassiliou, G. S. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis. Model. Mech.* **7**, 941–951 (2014).
 76. Döhner, K., Paschka, P. & Döhner, H. Akute myeloische Leukämie. *Internist* **56**, 354–363 (2015).
 77. Welch, J. S. *et al.* The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell* **150**, 264–278 (2012).
 78. Patel, J. L. *et al.* Coexisting and cooperating mutations in NPM1 -mutated acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* **56**, 7–12 (2017).
 79. Ding, L. *et al.* Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* **481**, 506–510 (2012).
 80. Shlush, L. I. *et al.* Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* **506**, 328–333 (2014).
 81. Corces-Zimmerman, M. R., Hong, W.-J., Weissman, I. L., Medeiros, B. C. & Majeti, R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **111**, 2548–2553 (2014).
 82. Borer, R. A., Lehner, C. F., Eppenberger, H. M. & Nigg, E. A. Major nucleolar proteins shuttle between nucleus and cytoplasm. *Cell* **56**, 379–390 (1989).

83. Okuda, M. *et al.* Nucleophosmin/B23 Is a Target of CDK2/Cyclin E in Centrosome Duplication. *Cell* **103**, 127–140 (2000).
84. Bertwistle, D., Sugimoto, M. & Sherr, C. J. Physical and Functional Interactions of the Arf Tumor Suppressor Protein with Nucleophosmin/B23. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 985–996 (2004).
85. Lindström, M. S. NPM1/B23: A Multifunctional Chaperone in Ribosome Biogenesis and Chromatin Remodeling. *Biochem. Res. Int.* **2011**, 1–16 (2011).
86. Zou, Q. *et al.* NPM1 Mutant Mediated PML Delocalization and Stabilization Enhances Autophagy and Cell Survival in Leukemic Cells. *Theranostics* **7**, 2289–2304 (2017).
87. Falini, B. *et al.* Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: molecular basis and clinical implications. *Leukemia* **23**, 1731–1743 (2009).
88. Zidan, M., Shaaban, H. & Ghannam, D. E. Prognostic Impact of Nucleophosmin 1 (NPM1) Gene Mutations in Egyptian Acute Myeloid Leukemia Patients. *Turk. J. Hematol.* **30**, 129–136 (2013).
89. Döhner, K. *et al.* Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* **106**, 3740–3746 (2005).
90. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **375**, 900–901 (2016).
91. Kihara, R. *et al.* Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* **28**, 1586–1595 (2014).
92. Bacher, U., Haferlach, T., Schoch, C., Kern, W. & Schnittger, S. Implications of NRAS mutations in AML: a study of 2502 patients. *Blood* **107**, 3847–3853 (2006).
93. Metzeler, K. H. *et al.* TET2 Mutations Improve the New European LeukemiaNet Risk Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1373–1381 (2011).
94. Yokota, S. *et al.* Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia* **11**, 1605–1609 (1997).
95. Hayakawa, F. *et al.* Tandem-duplicated Flt3 constitutively activates STAT5 and MAP kinase and introduces autonomous cell growth in IL-3-dependent cell lines. *Oncogene* **19**, 624–631 (2000).
96. Abu-Duhier, F. M. *et al.* Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia: Prognosis of FLT3 Mutations in AML. *Br. J. Haematol.* **113**, 983–988 (2001).
97. Mrózek, K. Cytogenetic, Molecular Genetic, and Clinical Characteristics of Acute Myeloid Leukemia With a Complex Karyotype. *Semin. Oncol.* **35**, 365–377 (2008).
98. Moreno, I. *et al.* Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia. *Haematologica* **88**, 19–24 (2003).
99. Quintana-Bustamante, O. *et al.* Overexpression of wild-type or mutants forms of CEBPA alter normal human hematopoiesis. *Leukemia* **26**, 1537–1546 (2012).
100. Taskesen, E. *et al.* Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* **117**, 2469–2475 (2011).
101. Fasan, A. *et al.* The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML. *Leukemia* **28**, 794–803 (2014).
102. Li, H.-Y. *et al.* Favorable prognosis of biallelic CEBPA gene mutations in acute myeloid leukemia patients: a meta-analysis. *Eur. J. Haematol.* **94**, 439–448 (2015).
103. Tawana, K. *et al.* Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* **126**, 1214–1223 (2015).
104. Lu, C. *et al.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* **483**, 474–478 (2012).
105. Mardis, E. R. *et al.* Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1058–1066 (2009).
106. DiNardo, C. D. *et al.* Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML: IDH mutations in AML. *Am. J. Hematol.* **90**, 732–736 (2015).

107. Marcucci, G. *et al.* *IDH1* and *IDH2* Gene Mutations Identify Novel Molecular Subsets Within De Novo Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2348–2355 (2010).
108. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>.
109. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* août 1988;72(2):567- 72.
110. Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Micléa JM, Chastang C, et al. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 15 mai 1995;85(10):2643- 53.
111. Barbany G, Höglund M, Simonsson B, Swedish CML Group. Complete molecular remission in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *N Engl J Med.* 15 août 2002;347(7):539- 40.
112. Hospital, M.-A. *et al.* FLT3 inhibitors: clinical potential in acute myeloid leukemia. *OncoTargets Ther.* **10**, 607–615 (2017).
113. Cooper, B. W. *et al.* A Phase I Study of Midostaurin and Azacitidine in Relapsed and Elderly AML Patients. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **15**, 428-432.e2 (2015).
114. Strati, P. *et al.* Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: Azacitidine and midostaurin for AML/MDS. *Am. J. Hematol.* **90**, 276–281 (2015).
115. Williams, C. B. *et al.* Preclinical and Phase I Results of Decitabine in Combination with Midostaurin (PKC412) for Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **33**, 1341–1352 (2013).
116. O'Farrell A-M, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, Louie SG, Yee KWH, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood.* 1 mai 2003;101(9):3597- 605.
117. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, Leber B, Wells R, Brandwein J, et al. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma.* févr 2010;51(2):252- 60.
118. Ravandi, F. *et al.* Phase I/II Study of Combination Therapy With Sorafenib, Idarubicin, and Cytarabine in Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1856–1862 (2010).
119. Uy, G. L. *et al.* A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv.* **1**, 331–340 (2017).
120. Röllig, C. *et al.* Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **16**, 1691–1699 (2015).
121. Tschan-Plessl A, Halter JP, Heim D, Medinger M, Passweg JR, Gerull S. Synergistic effect of sorafenib and cGvHD in patients with high-risk FLT3-ITD+AML allows long-term disease control after allogeneic transplantation. *Ann Hematol.* nov 2015;94(11):1899- 905.
122. Xuan L, Wang Y, Huang F, Jiang E, Deng L, Wu B, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 1 mai 2018;124(9):1954- 63.
123. Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3 -ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* nov 2016;175(3):496- 504.
124. P. SORMAIN study of maintenance therapy with sorafenib in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia - oral abstract from ASH 2018 [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-maintenance-therapy-with-sorafenib-in-patients-with-flt3-itd-acute-myeloid-leukemia-sormain-trial?_&__prerender.
125. Zhang Y, Xuan L, Fan Z, Huang F, Jiang Q, Xu N, et al. [Sorafenib as salvage therapy in

- refractory relapsed acute myeloid leukemia with positive FLT3 mutation]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. avr 2016;37(4):292- 6.
126. Metzelder SK, Schroeder T, Lübbert M, Ditschkowski M, Götze K, Scholl S, et al. Long-term survival of sorafenib-treated FLT3-ITD–positive acute myeloid leukaemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer*. nov 2017;86:233- 9.
127. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, Thompson JE, Ford LA, Freyer CW, et al. Decitabine and Sorafenib Therapy in FLT-3 ITD-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2015;15:S73- 9.
128. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 6 juin 2013;121(23):4655- 62.
129. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. janv 2003;9(1):327- 37.
130. Fiedler W. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*. 28 sept 2004;105(3):986- 93.
131. Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol*. juin 2015;169(5):694- 700.
132. Mori, M. *et al*. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Invest. New Drugs* **35**, 556–565 (2017).
133. Lee, L. Y. *et al*. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood* **129**, 257–260 (2017).
134. P. Combination of gilteritinib with induction and consolidation chemotherapy for the treatment of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [Internet]. [cité 27 avr 2019]. 142 Disponible sur: https://amlglobalportal.com/medical-information/ash-2018-gilteritinib-in-combination-with-induction-and-consolidation-chemotherapy-in-patients-with-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia?_&__prerender.
135. Dhillon, S. Gilteritinib: First Global Approval. *Drugs* **79**, 331–339 (2019).
136. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 1 oct 2009;114(14):2984- 92.
137. Kampa-Schittenhelm KM, Heinrich MC, Akmut F, Döhner H, Döhner K, Schittenhelm MM. Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms. *Mol Cancer*. 2013;12(1):19.
138. Cortes J. *et al*. Efficacy and safety of single-agent quizartinib (Q), a potent and selective FLT3 inhibitor (FLT3i), in patients (pts) with FLT3-internal tandem duplication (FLT3-ITD)–mutated relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) enrolled in the global, phase 3, randomized controlled Quantum-R trial. 2018 Dec 3; Oral Abstract #563: 60th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA.
139. Altman, J. K. *et al*. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am. J. Hematol*. **93**, 213–221 (2018).
140. The Combination of Quizartinib with Azacitidine or Low Dose Cytarabine Is Highly Active in Patients (Pts) with FLT3-ITD Mutated Myeloid Leukemias: Interim Report of a Phase I/II Trial | *Blood Journal* [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/723?sso-checked=true.
141. Sato, T. *et al*. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo. *Blood* **117**, 3286–3293 (2011).

142. Smith, C. C. *et al.* Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. *Blood* **130**, 48–58 (2017).
143. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1058-66.
144. Papaemmanuil, E. *et al.* Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2209–2221 (2016).
145. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 10 2017;130(6):722- 31.
146. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, Nazir A, Rustenburg AS, Albanese SK, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature.* 2018;559(7712):125- 9.
147. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;457-81.
148. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163-70.
149. Balagula, Y., Lacouture, M. E. & Cotliar, J. A. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J. Support. Oncol.* **8**, 149–161 (2010).
150. Widakowich, C., de Castro, G., de Azambuja, E., Dinh, P. & Awada, A. Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. *The Oncologist* **12**, 1443–1455 (2007).

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.