



Chaque année, plusieurs membres de l'Association Laurette Fugain participent au Congrès de la Société Française d'Hématologie. Ils s'informent, d'une part, des avancées récentes dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers du sang, et d'autre part, des progrès de la recherche dans la compréhension des mécanismes complexes comme ceux sous tendant la résistance au traitement et/ou les rechutes.

Les groupes coopérateurs de médecins et /ou biologistes comme le groupe GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia), les groupes ALFA (Acute Leukemia French Association) et FILO (French Innovative Leukemia Organisation) participent activement à la recherche clinique : participation collaborative aux essais cliniques, accès aux cohortes de données cliniques et conduisent des projets recherche.

Par ailleurs, la sensibilité augmentée des techniques de séquençage à haut débit (*Next Generation Sequencing* ou *NGS*) a permis d'identifier une diversité de mutations dans les cellules sanguines leucémiques qui s'avèrent d'une grande importance descriptive ou pronostique.

→ **Quelques résultats d'essais cliniques sur les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) et Lymphoblastiques (LAL) T ou B**

1) **Classifieur étendu dans les LAL- T (Mathieu Simonin – Paris)**

Mathieu Simonin s'est intéressé à la valeur pronostique et au paysage des altérations activatrices du gène *TP53* chez les adultes et les enfants atteints de Leucémies Aiguës Lymphoblastique – LAL T

Simonin M et al., Blood, 2023 ;141(11) :1353-1358

Généralités : Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont caractérisées par la présence de cellules immatures appelées blastes lymphoïdes au niveau de la moelle osseuse et du sang. La transformation maligne (en cancer) entraîne la prolifération incontrôlée des blastes lymphoïdes qui peuvent envahir la moelle osseuse, le sang et parfois d'autres organes comme le système nerveux central.

La LAL touche les adultes et les jeunes enfants. Elle est de type B ou T selon le type de lymphocytes touchés.

Contexte : Comme dans beaucoup de pathologies hématologiques, les médecins et les patients doivent parfois gérer les rechutes après la 1^{ère} ligne de traitement. Avoir un outil permettant de pouvoir prédire les risques de rechute et le pronostic (favorable ou défavorable) du patient dès le diagnostic serait particulièrement utile.

Résultats : Les travaux de Mathieu Simonin et al. ont été réalisés sur la cohorte GRAALL validés sur la cohorte FRALLE (French Acute Lymphoblastic Leukemia Study Group).

Une étude antérieure (Simonin M et al, Blood ; 2021) montrait que les altérations de *IKZF1* prédisaient un mauvais pronostic chez les enfants et les adultes atteints de LAL T : à une distance de 6 ans du diagnostic la différence de survie globale est deux fois moins bonne en présence de l'altération *IKZF1* (40% versus 80%).

En ayant recours aux techniques de *séquençage à haut débit (NGS)*, Mathieu Simonin a montré que les patients présentant une mutation TP53 au diagnostic étaient à haut risque de rechute et avaient un taux de survie à 7 ans deux fois plus faible que les patients ne présentant pas cette mutation (35% versus 70%). Le NGS permet d'élargir la connaissance des altérations prédictives de la rechute.

Cette étude propose une nouvelle stratification moléculaire des LAL T dont l'impact doit être validé très prochainement.

Pouvoir repérer les altérations responsables des LAL T dès le diagnostic accroît les possibilités de mieux les cibler afin d'éviter les récurrences.

Tel est l'espoir porté par le séquençage à haut débit.

TP53 pour « tumor protein 53 », facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires importantes comme la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose (mort cellulaire programmée)

IKZF1 pour « Ikaros Zinc finger protein 1 » est une protéine à doigt de zinc, jouant un rôle de facteur de transcription intervenant dans la différenciation des lymphocytes

Séquençage à haut débit (NGS) : Next-Generation Sequencing est une technique moléculaire qui permet le séquençage rapide de millions de molécules d'ADN ou d'ARN simultanément, en restituant l'ordre unique et spécifique des bases (ATGC) des acides nucléiques. Cet outil permet donc le repérage des mutations en comparant la séquence du patient à une séquence de référence.

2) Pronostic des LAL B *KMT2A-r* (Emmanuelle Clappier – Paris)

Contexte : Le paysage de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) B de l'adulte a connu depuis les années 2000 des évolutions ayant permis de doubler l'espérance de vie à 5 ans : cette espérance de vie se situe désormais autour de 50 % (taux toujours très inférieur à celui des LAL B pédiatriques).

Emmanuelle Clappier s'est intéressée aux patients adultes LAL B *KMT2A-r*. Ces réarrangements génétiques se produisent à tous les âges et correspondent habituellement à des caractéristiques cliniques à risque élevé (notamment avec l'altération additionnelle de *IKZF1*).

Résultats : Les patients LAL B *KMT2A-r* traités avec un protocole inspiré des traitements donnés en pédiatrie, ont une probabilité de survie proche de 50%. L'étude de la *MRD (Maladie Résiduelle)* combinée à l'*oncogénétique* révèlent 3 sous-groupes de patients LAL B *KMT2A-r* de pronostics très contrastés montrant une grande hétérogénéité au sein des LAL B *KMT2A-r*.

En comparaison de données historiques (étude internationale rétrospective sur 15 ans (Journal of Clinical Oncology – 2023) sur des cas de LAL *KMT2A-r* adultes), le pronostic des patients adultes atteints de LAL *KMT2A-r* s'est amélioré, bien que l'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (*CSH*) ne donne pas de meilleurs résultats.

En conclusion, des thérapies ciblées sont nécessaires pour réduire les taux de rechute et de mortalité liée au traitement.

KMT2A-r est un gène codant pour une protéine de type méthyltransférase impliquée dans la régulation de l'expression des gènes.

MRD (acronyme anglais de la maladie résiduelle minimale) est la persistance de cellules malignes au terme d'une séquence thérapeutique à visée éradicative. Avec les progrès de la biologie moléculaire, elle prend de plus en plus d'importance dans le suivi de la maladie et du pilotage thérapeutique

Oncogène : gène qui induit ou favorise l'apparition de tumeurs

Oncogénétique branche de la génétique qui se rapporte aux cancers

3) Analyse du GRAALL- 2014 (Nicolas Boissel – Paris)

Chez les adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) Ph- (*Chromosome Ph négatif*), l'intensité de la chimiothérapie adaptée à l'âge et l'indication de greffe de moëlle osseuse guidée par MRD réduisent considérablement la mortalité liée au traitement (TRM) et améliorent la survie globale.

L'essai Graall-2014 - Blood & ASH 2022 :

Au cours de la période 2005-2014, le groupe GRAALL a mené l'essai GRAALL-2005 chez des patients âgés de 18 à 59 ans atteints de LAL Ph- (*Chromosome Philadelphie négatif*). Dans cet essai, tous les patients ont reçu une chimiothérapie intensive d'inspiration pédiatrique, quel que soit leur âge.

L'espoir était d'obtenir des résultats en termes de survie aussi bons chez les adultes que chez les enfants. L'analyse a révélé un taux de décès liés au traitement (TRM) inacceptable. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT) a été proposée au cours de la première rémission complète (RC1) à la plupart des patients, définis à risque élevé (HR) par au moins un facteur clinique ou biologique de référence.

Dans la période suivante l'essai GRAALL-2014 (2014-2020), mené sur une population de patients identiques en âges (18 à 59 ans) atteints de LAL Ph-, deux changements majeurs ont été introduits dans la stratégie de traitement. D'abord, l'intensité de la chimiothérapie (stéroïdes, anthracycline et L-asparaginase) a été réduite chez les patients âgés de 45 à 59 ans pour diminuer le taux excessif de décès liés au traitement. Deuxièmement, l'indication de HSCT a été modifiée, en se fondant uniquement sur la MRD. Chez les patients non éligibles à l'HSCT (70%), 2 groupes de patients en nombre voisin ont reçu soit le Blinatumomab soit la Nélarabine

Résultats :

- ✓ Cette étude non randomisée a montré que les patients à haut risque (HR) atteints de LAL à précurseurs B traités par Blinatumomab présentaient :
 - un taux de MRD haut
 - une réduction de 52% de l'incidence cumulative de la rechute
 - une survie sans maladie (EFS) prolongée
- ✓ De façon intéressante, ces bénéfices sont particulièrement observés chez les patients avec une faible MRD avant de recevoir le Blinatumomab.
- ✓ L'absence de réponse complète est de pronostic défavorable que ce soit après le Blinatumomab ou après une chimiothérapie conventionnelle.

Le prochain GRAALL débutera en 2024.

Le chromosome Philadelphie (Ph) est présent dans 90 à 95% des cas de leucémie myéloïde chronique et dans 25% des LAL de l'adulte. Il est issu d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22, t(9;22): un fragment du chromosome 9 contenant l'oncogène ABL est transféré sur le chromosome 22 et fusionné au gène BCR. Le gène de fusion BCR-ABL code pour l'oncoprotéine tyrosine kinase bcr-Abl

TRM (Traitement-Related Mortality) : mortalité liée au traitement

4) Impact pronostique des mutations mono-alléliques et bi-alléliques de TP53 (Laurène Fenwarth – Lille)

Laurène Fenwarth s'intéresse aux *mutations alléliques* de TP53 chez les patients atteints de Leucémie Myéloblastique Aigüe (LAM)

- Les LAM mutées TP53 représentent un sous-groupe hétérogène selon que les mutations TP53 sont mono ou bi-alléliques :
 - les patients TP53^{mono} ont un pronostic similaire à celui des patients ELN 2017 intermédiaire
 - les patients TP53^{bi} ont un pronostic plus défavorable que les patients ELN 2017 défavorable
 - la présence de mutations additionnelles sur des gènes impliqués dans la *signalisation* a défini un sous-groupe de maladie particulièrement agressive
- Il y a donc nécessité de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients TP53^{bi}

La communauté ELN discute beaucoup autour des mutations de TP53. Il faudrait peut-être considérer 2 maladies différentes selon que la mutation est initiale ou acquise lors de l'évolution de la leucémie aigüe.

TP53 pour « tumor protein 53 », facteur de transcription régulant de multiples fonctions cellulaires importantes comme la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose (mort cellulaire programmée)

ELN The European LeukemiaNet : ce regroupement de plus 200 centres répartis dans 44 pays avec plus de 1000 chercheurs et cliniciens coopère au niveau européen pour intégrer les quelque 120 principaux groupes d'essais cliniques sur les principales leucémies. C'est un réseau de promotion de la recherche pour guérir les leucémies : donner des lignes directrices afin d'améliorer le diagnostic, le traitement, et de constituer un registre.

*Une **mutation génétique** est une modification rare, accidentelle ou provoquée, de l'information génétique (séquence d'ADN ou d'ARN) sur les gènes.*

***Allèles** : chaque gène possède 2 allèles, l'un provenant de l'information génétique du père, l'autre de celui de la mère. L'ensemble des allèles d'un individu constitue ce qu'on appelle son génotype.*

5) Essai de phase 2 EPAG 2015 (Arnaud Pigneux – Bordeaux)

Arnaud Pigneux rapporte les résultats de l'essai clinique EPAG 2015. Cette étude de phase 2 menée par le groupe FILO (Organisation Française Innovante de Leucémie) évalue l'impact d'Eltrombopag administré à des patients âgés atteints de LAM recevant une chimiothérapie d'induction vs placebo.

L'espoir était de montrer une amélioration de la survie en combinant Eltrombopag à la chimiothérapie car on avait observé des cas de rémission spontanée avec ce traitement.

Mécanisme d'action d'Eltrombopag :

L'Eltrombopag est un médicament analogue de la *thrombopoïétine* (TPO), cytokine endogène impliquée dans la production de plaquettes. L'Eltrombopag induit la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse.

Population cible et principaux critères de sélection :

- Âge ≥ 60 ans

- LAM nouvellement diagnostiquée avec pronostic cytogénétique favorable ou intermédiaire selon la classification LAM – MRC (LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies) 2010

Conclusion :

Pour l’instant les données de cet essai montrent une bonne tolérance de l’Eltrombopag mais pas de différence significative d’efficacité de l’Eltrombopag sur le placebo. Ce médicament est jugé d’une efficacité faible mais diminue le recours de transfusion de plaquettes de 3 cures en moyenne.

LAM-MRC Leucémie myéloïde aiguë avec modifications myélodysplasique

Thrombopoïétine (TPO) : hormone qui stimule la formation de plaquettes sanguines et la prolifération de leurs précurseurs (les mégacaryocytes)

Mégacaryopoïèse s’effectue dans la moelle osseuse. L’étape terminale est la production de plaquettes du sang

6) Impact pronostique de la persistance des mutations DTA en rémission complète – Pierre Hirsch (Paris)

Le paysage génétique des LAM est bien décrit par le séquençage à haut débit (NGS).

Les patients atteints de LAM atteignent souvent une rémission complète, mais les taux de rechute restent élevés. Le NGS permet la détection de **maladies résiduelles moléculaires minimales (MRD)** chez pratiquement tous les patients, mais sa valeur clinique pour la prédiction de rechute n’est pas clairement établie.

Le but de l’étude est de valider la MRD par NGS sur la cohorte ALFA 07-02, d’étudier l’impact de DTA en rémission complète (RC) et d’évaluer l’intérêt de la MRD NGS par rapport aux autres stratégies.

On observe des différences des résultats relatifs aux mutations DTA par rapport à ceux rapportés dans des études antérieures :

- Leur impact est plus faible mais significatif
- Différences dans la sélection des patients et les traitements
- Différences de stratégies NGS (seuil de positivité ...)
- Impact des mutations multiples : 9/37 patients DTA

On observe un intérêt pratique de la MRD NGS par rapport aux autres stratégies

- Expression *WT1* : impact minimal de la MRD NGS
- MRD *NPM1* : utile chez les patients répondeurs et non répondeurs
- A confirmer dans de grandes séries

Résultats/conclusion :

- la MRD évaluée par NGS a un intérêt pronostique
- les mutations *ASXL1*, *TET2* et *DNMT3A* doivent être incluses dans le panel d’étude
- la pertinence de la stratégie d’évaluation de la MRD moléculaire par NGS par rapport aux autres stratégies reste à préciser

*DTA mutations persistantes au sein des gènes **DNMT3A**, **TET2** et **ASXL1**), présentes dans l’hématopoïèse clonale et liées à l’âge*

WT1 (*Wilms Tumor gene 1*) code pour une protéine régulatrice de la transcription ; il est surexprimé dans la majorité des tumeurs solides et des hémopathies, en particulier les LAM. La surexpression de WT1 est utilisée comme marqueur pour le suivi de la MRD

NPM1 : Le gène NPM1 (*Nuclear Phosphoprotein*) participe au transport de petites protéines entre le noyau et le cytoplasme. Il est impliqué dans la prolifération cellulaire. Il peut être altéré dans divers cancers, notamment ceux du sang et de la moëlle.

NPM1 muté est un marqueur pronostic dans la prise en charge de la LAM et de la MRD après allogreffe

TET2 Les enzymes TET sont impliquées dans la myéopoïèse. TET2 muté favorise la myéoprolifération. On le retrouve dans plusieurs maladies myéoprolifératives .

DNMT3A : enzyme de la famille des ADN méthyl-transférases (DNMT) impliquées dans la régulation épigénétique de la différenciation cellulaire. Des mutations perte de fonction de DNMT3A ont été décrites dans plus de 20 % des LAM à caryotype normal, leur conférant un pronostic péjoratif, 10 à 15 % des SMD et dans certains lymphomes T.

7) Essai de phase 2 DEXAMIL-2 – Christian Recher (Toulouse)

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la *Dexaméthasone* sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire.

Lors de 2 précédentes études en 2018 et 2021, Christian Recher a posé le rationnel de l'essai DEXAMIL-2 :

-Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia, Recher et al., Haematologica, 2018 ; 103(6) : 988-998

Les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LAM) et d'un taux élevé de globules blancs ont un pronostic sombre comme le décès précoce et la rechute. Or les médiateurs de l'inflammation contribuent à la prolifération de globules blancs dans le sang et à la chimiorésistance.

Dans ce contexte la Dexaméthasone ajoutée à la chimiothérapie pourrait donc améliorer les résultats.

Dans cette étude rétrospective d'une cohorte de 160 patients ayant plus de 50 000 globules blancs, l'ajout de la dexaméthasone à la chimiothérapie est significativement associée à une diminution des rechutes, ainsi qu'à une augmentation de la survie sans maladie, survie sans événement et survie globale. La dexaméthasone a également démontré une activité anti leucémique dans les échantillons de patients mutés *NPM1*.

La dexaméthasone semble améliorer les résultats des patients atteints de LAM recevant une chimiothérapie intensive. Cet effet pourrait être dû à la modulation des voies de chimiorésistance inflammatoire et à une activité spécifique dans la leucémie myéloïde aiguë « *NPM1* muté ».

-Clinical Implications of Inflammation in Acute Myeloid Leukemia, C. Recher, Frontiers in Oncology ; 2021, 11 :623952

Les progrès récents dans la description du microenvironnement tumoral de la leucémie myéloïde aiguë, y compris l'analyse complète de la niche de cellules souches

leucémiques et de l'évolution clonale, indiquent que l'inflammation peut jouer un rôle majeur dans de nombreux aspects de la LAM : progression de la maladie, chimiorésistance et aplasie médullaire. Les études sur les mécanismes de résistance à la chimiothérapie ou aux inhibiteurs de tyrosine kinase, ainsi que le criblage à haut débit de médicaments, ont confirmé le rôle possible des glucocorticoïdes dans cette maladie classiquement décrite comme « stéroïdes résistante ».

Dans la pratique clinique, les marqueurs inflammatoires tels que la *ferritine* sérique ou l'*IL-6* ont un fort impact pronostique et peuvent impacter la progression de la maladie. Des données préliminaires intéressantes suggèrent que la dexaméthasone peut améliorer les résultats pour les patients atteints de LAM ayant un taux élevé de globules blancs, ce qui ouvre la voie à la mise au point d'essais cliniques prospectifs pour le prouver.

Essai prospectif LAM-SA 2018/DEXAMIL-2

Cette étude de phase II du groupe FILO évalue l'ajout de la dexaméthasone à la chimiothérapie d'induction et de consolidation chez les patients âgés atteints de LAM nouvellement diagnostiquée.

La date de fin du suivi est estimée au 01/09/2025

En conclusion :

Chez les patients âgés atteints de LAM et éligibles au traitement intensif, l'addition à la chimiothérapie de la Dexaméthasone dans les phases d'induction et de consolidation est réalisable et est associée à un taux de réponse élevé après un unique cycle d'induction ; la survie globale (OS) progresse par rapport à la cohorte ancestrale. Cette étude manque de puissance et n'a pas pu être prolongée en phase 3.

Les patients LAM avec une mutation de NPM1 tirent profit de l'addition de Dexaméthasone. Ce résultat doit être confirmé dans un essai randomisé de phase 3.

Des études approfondies complémentaires sont en cours : considérer la fréquence des cellules souches leucémiques, les sous-populations du système immunitaire, immunitaires, le profil des cytokines

***Cytokines:** ensemble de petites protéines permettant aux cellules de communiquer entre elles. Les cytokines sont sécrétées par les cellules en réponse à un besoin et leur fixation sur des récepteurs de cellules voisines active des voies de signalisations vers le noyau (activation des gènes de prolifération, différenciation, mort cellulaire etc...).*

***NPM1** est une protéine ubiquitaire, sorte de navette entre le noyau et le cytoplasme. NPM1 est impliqué dans de nombreux processus cellulaires tels que la mort cellulaire, la réparation de l'ADN ou la duplication des centrosomes)*

***Ferritine:** Protéine de stockage du fer dans les tissus, la ferritine fait partie des protéines de l'inflammation consécutive à l'activation des macrophages.*

→ **Survival of hematological malignancies : étude de la survie des cancers du sang (Claudia Allemani – Londres)**

Claudia Allemani analyse des données de santé publique dans le monde.

Elle dirige une équipe de chercheurs spécialisés dans le recueil et la gestion des données cliniques du diagnostic au décès, le contrôle qualité et les analyses de survie au cancer au niveau mondial (**CONCORD**).

C'est un champ d'étude inhabituel pour les chercheurs.

Cette base de données mondiale contient des informations sur pratiquement tous les types de cancer dans une région géographique donnée et permet d'établir des registres des cancers par territoire.

Elle contient aussi des informations sur l'efficacité des systèmes de santé dans les pays. Elle est également très utile et performante pour élaborer des stratégies de contrôle des cancers.

La recherche clinique et les études de santé publique conduisent à établir les paramètres de survie maximale atteignable (futur) et ceux de la survie moyenne actuelle (présent).

CONCORD-3 concerne la surveillance mondiale des tendances de survie au cancer pour les années **2000-2014** : analyse des dossiers individuels de 37 513 025 patients diagnostiqués avec l'un des 18 cancers recensés dans 322 registres de population dans 71 pays.

Concernant les cancers lymphoïdes et les cancers myéloïdes, les analyses des données sont réalisées par les groupes **HAEMACARE**.

HAEMACARE est un projet européen financé par la Commission Européenne et créé en 2005 pour améliorer la normalisation et la disponibilité des données démographiques sur les Hémopathies Malignes (HM).

Sous l'égide d'HAEMACARE, les hématologues, les pathologistes, et les épidémiologistes de plusieurs pays européens sont parvenus à un consensus sur le regroupement des cancers lymphoïdes et myéloïdes. Dans l'objectif d'utiliser les données générées à des fins épidémiologiques et de santé publique, HAEMACARE a classé les HM en cohérence avec la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Chez les enfants diagnostiqués en 2010 et 2014 dans 27 pays d'Europe, on observe une différence le pourcentage de survie nette à 5 ans : il varie selon les pays de 53 à 100% pour les Leucémies lymphoblastiques Aigües (LAL) et de 84 à 100% pour les lymphomes.

Un focus sur la France montre un bon classement avec 90% d'enfants en survie nette à 5 ans pour les LAL et les lymphomes respectivement.

Globalement, chez les enfants atteints de LAL, la différence de survie nette (presque 50%) est grande, ce qui révèle de grandes disparités entre pays.

→ *Quelques communications sur les Leucémies Aigües (LA)*

Survie de patients atteints de LAM ayant interrompu le vénétoclax pour des raisons non liées à la progression – Sylvain Garciaz (Marseille)

En avril 2021, la Commission Européenne (CE) a approuvé le vénétoclax en association avec un agent hypométhylant, l'azacitidine pour le traitement des patients adultes atteints de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) nouvellement diagnostiquées et non éligibles à une chimiothérapie intensive. Le vénétoclax est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de la protéine BCL2 (B cell lymphoma 2). Le BCL-2 est une protéine inhibant la capacité des cellules cancéreuses à entrer en apoptose (mort cellulaire programmée), un processus qui provoque la mort naturelle ou l'autodestruction des cellules cancéreuses.

Il existe peu de données probantes sur l'utilité clinique de la surveillance des maladies résiduelles mesurables (MRD) chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë traités par un traitement de faible intensité.

L'étude clinique VIALE-A teste l'efficacité du vénétoclax associé à l'azacitidine (VEN-AZA) chez les patients atteints de LAM ne pouvant supporter une chimiothérapie intensive

Les patients traités par VEN-AZA ont obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet (Rci) avec une MRD négative inférieure à 10^{-3}

Sur 190 patients ayant reçu VEN-AZA, 86% ont obtenu une RC évaluée par la RMD et 41% ont atteint une $RMD < 10^{-3}$

Chez les patients en RC avec une RMD de 10^{-3} , la durée de rémission est de 9.7 mois, la survie médiane sans événement (EFS) et de survie globale (OS) sont respectivement de 10,6 et 18,7 mois.

Les patients qui ont obtenu une RC et une $RMD < 10^{-3}$ avec VEN-AZA ont une durée de rémission, une EFS et une OS plus longues que les patients qui ont reçu Placebo plus Azacitidine (PBO +AZA)

FILObsLAM STOP-VEN "Registre rétrospectif multicentrique des patients ayant arrêté le VEN pour une autre raison que la progression"

Cette étude s'inscrit dans une stratégie globale de désescalade thérapeutique pour les patients traités par VEN-AZA. L'intérêt de l'arrêt du VEN-AZA chez une population âgée ou comorbide est de limiter les effets indésirables (infections, réhospitalisations), la toxicité, d'améliorer la qualité de vie, de diminuer les coûts de traitement.

L'analyse de ces données rétrospectives débouchera sur une étude prospective évaluant un schéma de VEN-AZA adapté.

L'étude rétrospective s'intéresse à la prise en charge actuelle des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) et traités par l'association venetoclax-azacytidine (VEN-AZA) entre 2017 et le 2022. Environ 50 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ont été inclus sur les critères suivants ;

- Patients en RC/Rci/ après 1 ou plusieurs cures de VEN-AZA
- Arrêt du VEN et/ou l'AZA pour une raison autre qu'une progression/rechute
- Arrêt de l'un ou des deux traitements ≥ 90 jours
- Patient en réponse ayant arrêté le VEN-AZA pour recevoir un autre traitement (par ex. allogreffe, thérapie ciblée, chimiothérapie intensive...).

A cette fin, on établit des méthodes d'analyse des données recueillies pour l'analyse rétrospective dans différents centres et/ou des dossiers patients.

La finalité du traitement des données est la recherche du traitement optimal pour la prise en charge du patient atteint de LAM.

L'analyse des données est en cours.

Développement d'un système d'apprentissage automatique pour prédire le sous-groupe de leucémies aiguës au diagnostic à l'aide de paramètres biologiques de routine – Vincent Alcazer (Lyon)

Vincent Alcazer & collaborateurs ont émis l'hypothèse que des paramètres biologiques de routine, dûment choisis et exploités, pourraient alimenter un système d'apprentissage (Intelligence Artificielle) pour le diagnostic de Leucémies Aigües sans haut niveau d'expertise cytologique. Ce projet a fait l'objet d'une publication parue en 2022 dans la revue *Haematologica* 2022 ; 107(6): 1466–1469. Ce travail a démontré que l'apprentissage automatique basé sur des paramètres biologiques de routine fournit une aide rapide et précise pour le diagnostic des Leucémies Aigües dans la majorité des cas.

Une collaboration avec plusieurs centres de soin (Lyon, Clermont-Ferrand, Grenoble, Nantes et Ile de France (Hôpitaux Cochin et Créteil) a permis d'analyser les données de 1410 patients, à partir de 19 variables exploitables et de préciser le système d'apprentissage : sensibilité des analyses, seuils permettant la prise de décision clinique et de valider en prospectif la précision évaluée en conditions « réelles ».

Il en ressort que ce modèle simple basé sur des paramètres biologiques de routine fait l'objet d'un logiciel « open source » accessible de partout. Ce logiciel montre un grand intérêt pour l'orientation rapide du diagnostic en l'absence d'une expertise cytologique. Ce pourrait-être un plus pour les pays en voie de développement et les cas difficiles.

Les auteurs notent toutefois des limites avec un plateau de précision à 88-96% en modèle global. Certaines variables ne sont pas exploitables car non applicables ou manquantes.

Enfin cette étude repose sur des données françaises uniquement, il serait probablement opportun de les conforter à une étude internationale à grande échelle ?

Un traitement par vénétoclax limité aux 7 jours d'azacidine est efficace chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique en 1^{ère} ligne – Christophe Willekens (Villejuif)

Les patients âgés (75 ans et plus) atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ont un pronostic sombre, même après un traitement avec un agent hypométhylant. L'azacidine associée au vénétoclax montrait une efficacité prometteuse dans une étude précédente de phase 1b.

Pour rappel :

Le protocole AZA-VEN reste problématique pour des raisons de toxicité aggravée.

Dans l'essai VIALE-A, les infections de tout grade sont survenues chez 85 % des patients du groupe azacidine-vénétoclax et chez 67 % des patients du groupe témoin. Des événements indésirables graves sont survenus dans 83 % et 73 % respectivement des 2 groupes.

Plusieurs stratégies ont été testées pour optimiser le traitement AZA/VEN:

- Venetoclax en monothérapie : efficacité limitée chez les patients LAM nouvellement diagnostiqués ou non répondeurs/réfractaires (R/R)

- AZA/VEN avec réduction de l'exposition au Vénétoclax à 21 jours au lieu de 28 à chaque cycle:

- Même toxicité précoce après le 1^{er} cycle que traitement conventionnel de 28 jours

- La toxicité diminue après 2 cycles
- Même taux de réponse (71%) que pour le traitement conventionnel
- Même survie globale et survie sans événements (OS/EFS) que le traitement de 28 jours mis en place en vie réelle.
- La réduction de la dose supplémentaire est fréquente et sécuritaire en phase de post-rémission (un essai clinique de phase 3 en cours).

IVOSDENIB (IVO) + azacidine (AZA) en 1^{ère} ligne chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) avec mutations IDH1 et non éligibles à une chimiothérapie intense (CI) - De Botton (Villejuif)

Globalement, le traitement IVO-AZA augmente significativement la survie globale (OS) et la survie sans événement (EFS) ainsi que la réponse clinique (Rémission Complète et réponse globale) en comparaison au traitement Placebo+AZA, chez les patients nouvellement diagnostiqués, IDH1 muté et inéligibles à une chimiothérapie d'induction.

L'innocuité de l'association IVO-AZA avec moins d'infections rapportées est favorable par rapport au traitement Placebo+AZA.

La qualité de vie (Health-related quality of life - HRQoL) est meilleure pour les patients traités par IVO-AZA vs Placebo+AZA.

Ces données montrent le bénéfice de IVO-AZA pour ces patients LAM IDH1 muté en difficulté de traitement.

Impact de l'architecture clonale sur le phénotype et le pronostic des syndromes myéloprolifératifs– Damien Luque Paz (Angers)

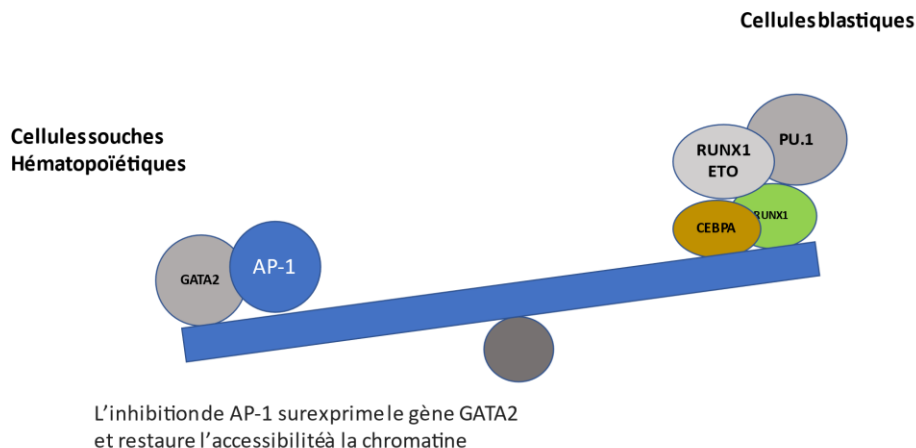
« Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms », **Damien Luque Paz, Blood 2023 ;141(16):1909-1921.**

Les anomalies oncogéniques les mieux identifiées et les plus fréquentes dans les syndromes myéloprolifératifs impliquent des protéines à activité tyrosine kinase : BCR-ABL1 dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), JAK2 dans les 3 principaux syndromes MyéloProlifératifs classiques non LMC (Thrombocytémie essentielle, Polyglobulie de Vaquez, Myélofibrose).

L'avantage prolifératif des cellules myéloïdes dans les NMP (Néoplasies Myéloprolifératives) est dû à l'acquisition de mutations génétiques par les cellules souches hématopoïétiques (CSH), touchant les voies de signalisation des récepteurs de facteurs de croissance hématopoïétiques. Selon l'OMS 2017, le statut mutationnel des gènes JAK2, CALR et MPL participe aux critères diagnostiques des NMP hors LMC. Les mutations acquises dans 1 des 3 gènes responsables de la maladie (JAK2, CALR et MPL) sont les événements causaux qui peuvent à eux seuls déclencher et promouvoir la maladie NMP sans nécessiter de mutations supplémentaires. Ces mutations activatrices affectent les gènes codant le récepteur de la thrombopoïétine (MPL), la tyrosine kinase JAK2 (Janus Kinase 2) et la calréticuline (CALR) [2–5].

Les CSH sont suspectées d'être responsables de la rechute après une cure de chimiothérapie : en effet la majorité des CSH dans les LAM prolifèrent rapidement en cellules blastiques et les moins différenciées d'entre elles sont capables de s'autorenouveler.

L'équilibre CSH blastes



AP-1 protéine activatrice 1 (AP-1) est un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression de gènes agissant dans la réponse à divers stimuli, comme les cytokines, facteurs de croissance, stress et infections virales ou bactériennes. AP-1 contrôle, de cette manière, divers processus cellulaires comprenant la différenciation, la prolifération et l'apoptose.

CEBPA Le gène CEBPA code la protéine CEBPA, facteur de transcription ayant la capacité de moduler l'activité de certains gènes promoteurs et activateurs.

GATA2 joue un rôle essentiel dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules progénitrices et des cellules souches hématopoïétiques.

CALR code une des protéines chaperonnes du réticulum endoplasmique, permettant le maintien des protéines altérées en raison d'un défaut de structure (dites « non totalement repliées » dans le réticulum afin d'éviter leur accumulation pathogène dans les tissus.

JAK2 est un gène codant pour une protéine tyrosine kinase impliquée dans plusieurs voies de signalisation de prolifération et survie cellulaire.

La mutation JAK2 V617F protège la cellule mutée de l'apoptose induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase **NMP1** : Gène impliqué dans la prolifération cellulaire, la synthèse des ribosomes et dans le transport de petites protéines entre noyau et cytoplasme. NMP1 muté est un marqueur pronostic dans la prise en charge de la LAM et de la détection de cellules leucémiques après allogreffe

PU.1 : facteur de transcription codée par le gène SPI1 chez l'homme- PU.1 active l'expression des gènes impliqués dans la différenciation cellulaire myéloïdes et lymphoïdes B

RUNX1 : facteur de transcription impliqué dans l'hématopoïèse

RUNX1 ETO : gène de fusion retrouvé dans 12% des LAM, il induit la formation de progéniteurs myéloïdes anormaux à des stades pré leucémiques

NMR no relapse mortality : pas de mortalité liée à une rechute

→ **Le Myélome Multiple (MM) comme paradigme pour le développement de nouvelles thérapies – Kenneth Anderson (Boston)**

Contexte : Bortezomib induces anti-multiple myeloma immune response mediated by cGAS/STING pathway activation », A Gulla ... KC Anderson, Blood Cancer Discovery, 2021 ;2(5) :468-483.

Le Bortezomib, inhibiteur de protéasome, induit l'apoptose (mort cellulaire) dans plusieurs cellules de MM. Administrer du Bortezomib aux patients atteints de MM a transformé leur devenir.

En utilisant des modèles in vitro et in vivo de souris immunodéficiente et immunocompétente, on montre que la mort cellulaire engendrée par le Bortezomib déclenche une réaction immunitaire du patient contre ses cellules tumorales. C'est ce que l'on appelle la mort cellulaire immunogène (MCI), caractérisée par l'exposition de la calréticuline sur les cellules MM sénescents, la phagocytose des cellules tumorales par des cellules dendritiques, et l'induction d'une immunité spécifique au cellules cancéreuse du MM.

Le Bortezomib stimule l'immunogénicité des cellules tumorales du MM par l'activation d'une voie de signalisation où figure le gène STING. Les agonistes STING potentialisent significativement la MCI induite par le Bortezomib.

Cette étude décrit les mécanismes par lesquels le Bortezomib exerce une activité immuno-thérapeutique.

Des essais cliniques des agonistes STING avec le Bortezomib pour induire une immunité tumorale spécifique puissante et améliorer le traitement du patient atteint de MM sont en cours.

Calréticuline Protéine responsable du stockage du calcium dans le réticulum endoplasmique, elle a été identifiée récemment comme marqueur membranaire indispensable pour la phagocytose des cellules mourantes.

Sting La protéine STING (Stimulator of Interferon Genes) est l'une des deux protéines de la voie cGAS-STING du système immunitaire inné activée en présence d'ADN cytosolique microbien ou endommagé

Interferon fait partie de l'ensemble des cytokines qui jouent le rôle de signaux permettant aux cellules d'agir à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.