



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre :

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

LES INHIBITEURS DE MENINE DANS LES LEUCEMIES AIGUES MYELOÏDES :  
UN ESPOIR EN HEMATOLOGIE ?

Présenté par Stéphanie PAULI

Soutenu le 29 novembre 2024 devant le jury constitué de

Pr. Maxime LEHMANN, Président du jury  
Dr. Abdelmalek BENDJAMA, Directeur de thèse  
Dr Léa COUSANDIER et Pr Jérôme TERRAND, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg





## SERMENT DE GALIEN

### JE JURE,

en présence des 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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à exprimer mes remerciements à l'ensemble de mon jury.

Un grand merci à mon directeur de thèse, Dr Abdelmalek Bendjama, pour avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet. J'ai découvert ce sujet grâce à toi et j'ai pris un immense plaisir à travailler dessus. Malgré ton emploi du temps extrêmement chargé, tu as toujours trouvé le temps de m'accompagner et me guider avec bienveillance et expertise. J'espère de tout cœur que tu connaîtras tout le succès que tu mérites dans tes projets à venir.

Je tenais à remercier le Pr Lehmann pour avoir accepté de présider cette soutenance. Celle-ci n'aurait pas pu se tenir sans votre présence, et j'espère que vous apprécierez parcourir ce mémoire !

Un grand merci au Pr Terrand pour avoir accepté d'être membre du jury pour cette soutenance. Vos enseignements en hématologie au cours de notre cursus en pharmacie ont été particulièrement intéressants pour moi, et il était donc naturel de vous inviter à participer à cette thèse. Je suis honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise et de votre regard sur ce travail.

Enfin, un énorme merci au Dr Léa Cousandier pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Tu as été un véritable mentor pour moi tout au long de mes études, une épaule sur laquelle j'ai pu m'appuyer, et j'ai énormément apprécié toute l'aide et les conseils que tu m'as apportés. C'était important pour moi de te compter dans ce jury. J'espère de tout cœur que tu pourras, dans un avenir proche, ouvrir ta propre officine et que ta carrière en sera d'autant plus épanouissante.

Ensuite, je tenais à exprimer mes remerciements envers ma famille.

Merci Pap's et Mam's d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été là à chaque étape, dans les bons moments comme dans les plus durs. Votre soutien et votre bienveillance constante m'ont donné la force de croire en mes capacités. J'espère vraiment pouvoir vous rendre, un jour, au moins une petite part de tout ce que vous m'avez apporté. Je ne vous le dis pas assez mais je vous aime.

À mon frère, Nico, je me souviens comme si c'était hier des parties de console qu'on faisait quand on était petits, des chamailleries qu'on avait pour des raisons futiles... On ne se le dit peut-être pas tous les jours, mais sache que je tiens à toi et que je suis fière de la personne que tu es devenu. Merci pour tout ce que tu m'as apporté et pour tout ce que tu m'apporteras encore.

Enfin, je tenais à remercier toutes les belles personnes qui m'entourent.

Mention spéciale pour la famille Damour qui est déjà si grande qu'il m'est impossible de tous vous citer ! Et gros big up à ma marraine Léa, qui m'a tant appris. Grâce à toi, j'ai pu découvrir l'histoire et la valeur de la faluche. Merci d'avoir supporté mon sale caractère durant les révisions de code, merci de toujours trouver les mots pour m'apaiser, merci d'être là tout simplement.

Comment ne pas citer le « Wilfred Club » ? Une sacrée ribambelle avec laquelle on aura fait des visios durant le confinement, organisé des week-ends dans les Vosges, etc... Bref, on en aura passé des moments ensemble et j'espère que ça continuera comme ça !

Les études de pharmacie arrivent déjà à leur terme et je ne sais pas comment j'aurais fait sans mes deux acolytes de promo... Anne et Lisa, merci pour tous ces beaux souvenirs que j'ai en votre compagnie : les TP de chimie interminables, les groupes d'entraide durant le confinement, les soirées passées à corriger des annales ensemble, les soirées K'fet qui finissent bien (ou mal ?) et j'en passe... J'espère passer encore de nombreux moments mémorables en votre compagnie.

Comme on dit, le meilleur pour la fin. À Kristofer, merci du fond du cœur pour ton soutien inlassable tout au long de cette thèse. Tu as été à mes côtés de A à Z, veillant à ce que j'avance chaque jour à un bon rythme, me proposant tes idées dès que j'avais des doutes et me redonnant confiance quand je perdais pied. Au-delà de cette thèse, merci d'être mon pilier au quotidien. Tu trouves toujours les mots justes pour me rassurer et me redonner le sourire. Merci de me partager tes talents culinaires chaque jour, merci de supporter mon caractère. Merci d'être entré dans ma vie et de partager chaque jour avec moi. Je nous souhaite de belles et longues années ensemble. Je t'aime fort !

Enfin, pour clôturer ces remerciements, à toutes les personnes qui ne sont pas mentionnées ici mais qui ont, à leur manière, marqué ce parcours, sachez que je pense à vous et vous remercie sincèrement.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	1
TABLE DES MATIERES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
I. La leucémie aigüe myéloïde.....	16
A. Des données clés.....	16
1. Epidémiologie.....	16
2. Pronostic et survie.....	16
B. Manifestation clinique et biologique de la pathologie.....	18
1. Diagnostic.....	18
2. Physiopathologie et symptômes associés.....	22
C. Classification FAB.....	25
D. Classification ELN 2022.....	26
1. Facteurs de risque.....	26
2. Dans le cas d'un syndrome myélodysplasique ou d'une LMC.....	27
3. Dans le cas d'une LAM.....	28
E. Pronostic en fonction de la classification.....	30
1. Groupe de risque favorable.....	31
2. Groupe de risque intermédiaire.....	31
3. Groupe de risque défavorable.....	31
II. Principes de la prise en charge.....	32
A. Principes généraux.....	32
B. Prise en charge en fonction du type de LAM.....	34
1. Patient candidat à un traitement intensif – LAM diagnostiquée <i>de novo</i> .....	34
2. Patient candidat à un traitement intensif – LAM FLT3 mutée.....	35

3.	Patient candidat à un traitement intensif – LAM CD33+ mutée.....	36
4.	Patient candidat à un traitement intensif – Leucémie aiguë promyélocytaire .....	37
5.	Patient candidat à un traitement intensif – LAM récidivante ou réfractaire .....	39
6.	Patient non-candidat à un traitement intensif.....	39
C.	Allogreffe .....	40
D.	Thérapie par les cellules CAR-T.....	42
E.	Thérapies ciblées utilisées dans les LAM .....	44
1.	Les inhibiteurs de BCL-2.....	44
2.	Les inhibiteurs d'IDH1 et IDH2 .....	46
3.	Les inhibiteurs de tyrosine kinase.....	48
III.	Importance de l'épigénétique dans les leucémies .....	50
A.	Généralités .....	50
1.	L'expression des gènes.....	50
2.	La régulation de l'expression des gènes .....	51
B.	Rôle et implication en cancérologie.....	54
C.	Importance de la protéine MLL .....	55
1.	Structure et fonction endogène de MLL1 .....	55
2.	Rôle de MLL1 dans les leucémies aiguës .....	56
IV.	Les inhibiteurs de ménine .....	58
A.	Intérêt de cette nouvelle thérapie ciblée.....	58
B.	Mécanisme d'action .....	58
C.	Présentation des résultats dans les études pivots .....	59
1.	Essai AUGMENT-101 (sur le révuménib).....	60
2.	Essai KOMET-001 (sur le ziftoménib) .....	63
D.	Profil de toxicité.....	65
V.	Discussion .....	68
A.	Résistance aux inhibiteurs de ménine .....	68
1.	Chronologie dans l'apparition de mutations .....	68
2.	La manière dont les mutations affectent l'action du révuménib .....	69

3. Résistance généralisée aux inhibiteurs de ménine .....	70
B. Les thérapies alternatives en cours de développement .....	71
1. Etudes en cours sur de nouveaux inhibiteurs de ménine .....	71
2. Associations des inhibiteurs de ménine avec d'autres classes thérapeutiques.....	72
C. Peu de données sur l'efficacité à long terme.....	73
D. Des défis à relever.....	74
E. Pharmacologie-économie.....	76
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE .....	78

## LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASXL1	<i>Additional Sex Combs-Like 1</i>
ATP	Adénosine triphosphate
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor</i> ou récepteur chimérique d'antigène
CBFB	Sous-unité bêta du facteur de transcription CBF ( <i>Core Binding Factor</i> )
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CEBPA	<i>CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha</i>
CpG	Cytosine-phosphate-guanine
CR	<i>Complete remission</i> ou rémission complète
CRc	<i>Composite complete remission</i> ou rémission complète composite
CRh	<i>CR with partial hematologic recovery</i> ou CR avec récupération hématologique partielle
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> ou syndrome de relargage cytokinique
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DNMT3A	<i>DNA Methyltransferase 3 Alpha</i>
ECG	Electrocardiogramme
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
ERK	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GVH	<i>Graft-versus-host effect</i> ou effet du greffon contre l'hôte
GVL	<i>Graft-versus-leukemia effect</i> ou effet du greffon contre la leucémie
FAB	<i>French-American-British</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i> ou hybridation in situ par fluorescence
FLT3	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> ou antigène leucocytaire humain
HOX	<i>Homeobox</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> ou évaluation des technologies de la santé
HiDAC	<i>High-Dose cytarabine (ara-C)</i> ou cytarabine à haute dose
IC50	<i>Half-maximal inhibitor concentration</i> ou concentration inhibitrice 50%
IDAC	<i>Intermediate-Dose cytarabine (ara-C)</i> ou cytarabine à dose intermédiaire
IDH1/2	Isocitrate déshydrogénase 1 et 2
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
ITD	<i>Internal Tandem Duplication</i>
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
JAK2	<i>Janus Kinase 2</i>

KMT2A	Lysine méthyltransférase de type 2A (anciennement MLL1 pour <i>Mixed Lineage Leukemia 1</i> )
KMT2Ar	Réarrangement du gène KMT2A (Lysine méthyltransférase de type 2A)
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i> ou statut de performance de Karnofsky
LAL	Leucémie aigüe lymphoblastique
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LAP	Leucémie aigüe promyélocytaire
LCR	Liquide céphalorachidien
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> (protéine kinase)
MEIS1	<i>Myeloid Ecotropic Viral Integration Site 1</i>
MEN1	<i>Multiple Endocrine Neoplasia type I</i>
MPO	Myéloperoxydase
MRD	<i>Minimal Residual Disease</i> ou maladie résiduelle minimale
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> ou dose maximale tolérée
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFS	Numération formule sanguine
NPM1	<i>Nucleophosmin type 1</i>
NPM1m	Mutation du gène NPM1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OS	<i>Overall Survival</i> ou survie globale
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> ou réaction en chaîne par polymérisation
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> ou survie sans-progression
PIB	Produit intérieur brut
PML	Promyelocytic Leukemia Protein
PRC2	<i>Polycomb Repressive Complex 2</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
R/R	Réfractaire ou en rechute
RAF	<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
RARa	<i>Retinoic Acid Receptor alpha</i>
RAS	<i>Rat Sarcoma</i> (famille de protéine G)
RUNX1	<i>Runt-Related Transcription Factor 1</i>
SMD	Syndrome myélodysplasique
TET2	<i>Ten-Eleven Translocation Methylcytosine Dioxygenase type 2</i>
TKD	<i>Tyrosine Kinase Domain</i>
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
WT1	<i>Wilms Tumor type 1</i>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes de différenciation des CSH durant l'hématopoïèse <sup>3</sup> .....	12
Figure 2 : Les modes d'actions possibles d'une thérapie ciblée <sup>12</sup> .....	13
Figure 3 : Survie globale en années classée selon les lignes directrices ELN 2022 .....	16
Figure 4 : Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic de LAM pour des patients avec des âges avancés <sup>16</sup> .....	17
Figure 5 : Survie nette des patients atteints d'une LAM en France entre 1989 et 2007, en fonction de l'âge <sup>17</sup> .....	18
Figure 6 : Taux de mortalité en excès (en nombre de décès par personne-année) à 1, 5, 10, 15 et 20 ans en fonction de l'âge chez des patients atteints de LAM <sup>16</sup> .....	18
Figure 7 : Comparaison entre le frottis sanguin d'un patient sain et d'un patient atteint de LAM <sup>19</sup> .....	19
Figure 8 : Représentation schématisée de l'aspiration de moelle osseuse <sup>22</sup> .....	20
Figure 9 : Représentation schématisée de la translocation entre les chromosomes 4 et 11 dans le cadre du réarrangement du gène MLL <sup>26</sup> .....	21
Figure 10 : Représentation schématisée des cinq classes de gènes leucémogènes <sup>29</sup> .....	23
Figure 11 : Les catégories fonctionnelles de gènes fréquemment mutés dans la leucémie myéloïde aiguë <sup>33</sup> .....	25
Figure 12 : Classification du risque ELN 2022 en fonction de la génétique du patient <sup>25</sup> .....	29
Figure 13 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée de novo <sup>49</sup> .....	35
Figure 14 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 (de type ITD ou TKD) <sup>49</sup> .....	36
Figure 15 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM avec mutation CD33+ positive .....	37
Figure 16 : : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire <sup>59</sup> .....	38
Figure 17 : Etapes d'une allogreffe <sup>63</sup> .....	41
Figure 18 : Structure d'un récepteur chimérique d'antigène (CAR) <sup>71</sup> .....	42
Figure 19 : Etapes clés de la thérapie par les cellules CAR-T <sup>69</sup> .....	44
Figure 20 : Survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans l'étude VIALE-A <sup>76</sup> .....	45
Figure 21 : Stratégies pour cibler la LAM avec mutation IDH1/2 <sup>80</sup> .....	46
Figure 22 : Survie sans progression et survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans l'étude AGILE <sup>81</sup> .....	47
Figure 23 : Cibles potentielles des ITK dans la prise en charge d'une LAM <sup>89</sup> .....	49
Figure 24 : Représentation des différentes structures du génome humain <sup>92</sup> .....	50

Figure 25 : Structure de l'euchromatine et de l'hétérochromatine <sup>98</sup> .....	51
Figure 26 : Représentation schématique des séquences codantes (exons) et non-codantes (introns) de l'ADN <sup>99</sup> .....	52
Figure 27 : Régulation de la transcription par les amplificateurs <sup>104</sup> .....	53
Figure 28 : Structure de la protéine MLL1 <sup>111</sup> .....	55
Figure 29 : Structure de la protéine de fusion <sup>111</sup> .....	56
Figure 30 : Complexe protéique autour de la protéine de fusion MLL-FP <sup>115</sup> .....	57
Figure 31 : Mécanisme d'action du ziftoménib, un inhibiteur de ménine <sup>124</sup> .....	59
Figure 32 : La résistance aux inhibiteurs de la ménine est associée à l'émergence de mutations MEN1 <sup>133</sup> .....	69
Figure 33 : Test de polarisation de fluorescence mesurant le déplacement dose-dépendant (c) et sondant l'affinité de liaison d'un peptide MLL1 de la Menin WT, mutante M327I et T349M sous traitement par revuménib <sup>133</sup> .....	70
Figure 34 : Courbes dose-réponse montrant la sensibilité des cellules MV4;11 ( MLL::AF4 ) hébergeant des mutations MEN1 -T349M et MEN1-M327I au revumenib, au MI-3454 et au composé Daiichi- ..	71
Figure 35 : Estimation de Kaplan-Meier de la durée de la CR + CRh chez 13 patients ayant une CR + CRh <sup>123</sup> .....	74
Figure 36 : Activité du bleximénib avec et sans mutation du gène MEN1 <sup>132</sup> .....	75

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification FAB des LAM avec les caractéristiques de chaque sous-type <sup>23,34-36</sup> .....	26
Tableau 2 : Essais cliniques de phase 1/2 en cours sur les inhibiteurs de ménine dans la prise en charge d'une LAM <sup>125</sup> .....	60
Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement observés dans la safety population de l'essai AUGMENT-001 <sup>123</sup> .....	62
Tableau 4 : Résultats concernant la réponse au traitement <sup>123</sup> .....	63
Tableau 5 : Effets indésirables liés au traitement de grade $\geq 3$ pour deux essais cliniques réalisés sur des inhibiteurs de ménine <sup>123,127</sup> .....	66

## INTRODUCTION

Depuis sa première description clinique au début du XXe siècle, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) a fait l'objet de nombreuses recherches pour en comprendre les mécanismes et développer des traitements innovants.<sup>1</sup> Au fil des décennies, les méthodes de classification et les thérapies ont évolué, ce qui témoigne des avancées dans la compréhension de la biologie moléculaire de cette maladie. De nos jours, la recherche se concentre sur des thérapies de plus en plus individualisées, ciblant les anomalies génétiques spécifiques responsables de la formation d'une LAM.<sup>2</sup>

Pour bien saisir la complexité de cette pathologie, il est crucial de comprendre le processus biologique normal qui est altéré dans la LAM, à savoir l'hématopoïèse. C'est le processus qui permet la production de cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques (CSH).<sup>3</sup> Ce processus, essentiel pour assurer le renouvellement continu des cellules sanguines, se déroule dans la moelle osseuse et suit quatre étapes clés au cours desquelles les CSH se différencient progressivement pour donner naissance aux différents types de cellules sanguines matures. Chacune de ces étapes contribue à spécialiser les CSH, afin qu'elles puissent former des cellules pleinement fonctionnelles.<sup>4</sup> Dans un premier temps, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en progéniteurs multipotents, qui se divisent en deux lignées principales : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde. Ces deux branches de l'hématopoïèse donnent naissance à différents types de cellules, chacune adaptée à des fonctions spécifiques au sein de l'organisme.<sup>3</sup>

La lignée myéloïde est responsable de la production des globules rouges (érythrocytes), qui transportent l'oxygène dans tout l'organisme, ainsi que des plaquettes (thrombocytes), essentielles à la coagulation du sang. Elle génère également les granulocytes (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et les monocytes, des globules blancs qui participent à l'immunité innée. Parallèlement, la lignée lymphoïde produit les lymphocytes B, les lymphocytes T, et les cellules Natural Killer (NK), qui constituent la base de l'immunité adaptative, une réponse immunitaire plus ciblée et durable. À l'issue de ces étapes de différenciation, les cellules sanguines matures sont libérées dans la circulation sanguine, prêtes à accomplir leurs fonctions respectives au sein de l'organisme.<sup>5</sup>

Ce processus étroitement contrôlé est régulé par des signaux externes tels que les cytokines et les facteurs de croissance, dont l'érythropoïétine (EPO) pour les globules rouges et le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) pour certains globules blancs. Les CSH se divisent d'abord en progéniteurs myéloïdes ou lymphoïdes communs, puis en progéniteur mégacaryocyte-érythroïde (MEP) ou en progéniteur de granulocytes ou de macrophages (GMP) avant de finalement se différencier en cellules sanguines spécifiques de chaque lignée.<sup>4</sup> **[Figure 1]**



La LAM se caractérise par une accumulation de cellules immatures (nommées blastes) dans la moelle osseuse, ce qui perturbe la production normale de cellules fonctionnelles. Ces blastes se forment dans le compartiment des progéniteurs myéloïdes lors de l'hématopoïèse. En temps normal, ces progéniteurs myéloïdes sont des cellules immatures qui devraient se différencier en globules rouges, plaquettes, ou globules blancs de la lignée myéloïde. Cependant, dans la LAM, des mutations bloquent leur maturation et entraînent leur prolifération incontrôlée dans la moelle osseuse et le sang. Ces blastes anormaux s'accumulent, empêchant la production normale des autres cellules sanguines et provoquant les symptômes de la leucémie.<sup>1</sup>

Malgré l'existence de traitements intensifs, la LAM est une pathologie au pronostic particulièrement sombre, avec un taux de survie à 5 ans de seulement 20 à 30 % chez les patients âgés.<sup>9</sup> Les options thérapeutiques actuelles, telles que la chimiothérapie et l'allogreffe, montrent une efficacité limitée, principalement en raison des risques de rechute et/ou de chimiorésistance. La majorité des patients atteints de LAM rechutent, et la survie reste faible, notamment chez les patients plus âgés, pour qui les traitements intensifs sont souvent mal tolérés.<sup>10</sup> Cette situation critique incite les chercheurs à explorer de nouvelles approches thérapeutiques afin d'améliorer les perspectives de survie et la qualité de vie des patients.

Le traitement des cancers, y compris les leucémies, a été profondément transformé par l'introduction des thérapies ciblées. Ces dernières constituent une approche innovante qui cible les mécanismes moléculaires spécifiques liés à la croissance et la survie des cellules cancéreuses.<sup>11</sup> **[Figure 2]** Contrairement à la chimiothérapie, qui agit de manière globale, ces thérapies ciblent des anomalies spécifiques présentes dans les cellules tumorales, souvent détectées grâce à des tests moléculaires. Ces anomalies touchent des protéines ou des enzymes indispensables au développement tumoral, et leur inhibition permet de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses ou d'induire leur mort programmée (par apoptose).<sup>12</sup>

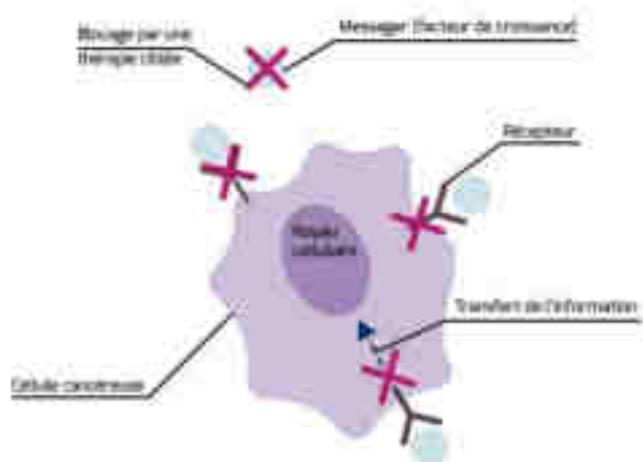


Figure 2 : Les modes d'actions possibles d'une thérapie ciblée<sup>12</sup>

En se concentrant sur des cibles spécifiques, les thérapies ciblées restreignent les dommages aux cellules saines et diminuent les effets secondaires pour les patients. Elles représentent ainsi une approche plus personnalisée, adaptée aux cancers difficiles à traiter et aux patients pour lesquels les traitements traditionnels montrent une efficacité limitée.<sup>11</sup> La découverte des inhibiteurs de ménine est l'une des découvertes les plus prometteuses dans le domaine des thérapies ciblées. Ces inhibiteurs constituent une nouvelle catégorie thérapeutique qui pourrait devenir révolutionnaire, ouvrant de nouvelles perspectives de soin aux patients souffrant de LAM. Ils sont particulièrement intéressants en raison de leur mécanisme d'action unique et de leur capacité à cibler des voies de signalisation spécifiques de la leucémie.

L'objectif de ce travail bibliographique est d'étudier le potentiel des inhibiteurs de ménine comme espoir thérapeutique en hématologie, en particulier dans le contexte des LAM, et d'évaluer dans quelle mesure ils pourraient révolutionner la prise en charge de cette maladie. Ce travail, structuré en cinq parties, propose une analyse exhaustive et structurée de cette nouvelle classe médicamenteuse, tout en les plaçant dans un contexte plus large, à savoir les approches thérapeutiques actuelles pour les LAM.

Dans la première partie, nous présenterons la leucémie aiguë myéloïde. Nous discuterons de son origine, de sa physiopathologie, de sa classification selon *l'European LeukemiaNet (ELN) 2022*, ainsi que du pronostic des patients souffrant de cette maladie. Cette base théorique permettra de mieux comprendre l'ampleur de la maladie.

La deuxième partie se concentrera sur les différents types de prise en charge de la LAM, en abordant à la fois les approches thérapeutiques traditionnelles et modernes. Nous examinerons notamment l'allogreffe de cellules souches et l'utilisation des thérapies ciblées, en tenant compte des différents sous-types de LAM. Dans cette section, nous mettrons en évidence la diversité des stratégies thérapeutiques disponibles et les défis actuels associés à leur mise en œuvre.

La troisième partie sera dédiée au rôle crucial de l'épigénétique dans les leucémies, en particulier en ce qui concerne les modifications épigénétiques dans les maladies hématologiques. Nous examinerons leur rôle dans la pathogénie et l'évolution de la LAM, ainsi que leur impact sur la résistance aux traitements. Cette section explorera également les approches thérapeutiques émergentes qui ciblent ces altérations épigénétiques, en soulignant leur potentiel à transformer le paysage du traitement de la LAM et à offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La quatrième partie sera dédiée aux inhibiteurs de ménine. Nous examinerons en détail leur mécanisme d'action, en expliquant comment ils interfèrent avec les voies moléculaires clés impliquées dans la LAM. Nous aborderons également leur profil de toxicité, en évaluant les effets secondaires observés lors des études cliniques. Enfin, nous examinerons les résultats des études pivot qui ont soutenu leur développement, en mettant en évidence dans quelle mesure ces inhibiteurs pourraient représenter une

avancée significative dans le traitement de la LAM et potentiellement redéfinir les standards de soin de cette maladie.

Enfin, la dernière partie de ce travail portera sur une étude critique des défis et incertitudes associés à l'utilisation des inhibiteurs de ménine. Nous explorerons les limites actuelles, notamment le manque de données à long terme sur leur efficacité, l'émergence de mécanismes de résistance, ainsi que les obstacles techniques et cliniques qui subsistent pour maximiser leur efficacité thérapeutique. Cette partie aura pour objectif de fournir une évaluation approfondie des perspectives et des défis futurs liés à l'intégration de ces inhibiteurs dans le traitement standard de la LAM.

## I. La leucémie aigüe myéloïde

### A. Des données clés

#### 1. Epidémiologie

Les leucémies aiguës lymphoïdes ou myéloïdes représentent entre 10 à 15 % des hémopathies malignes. Ces maladies rares, souvent associées à un pronostic défavorable, suscitent une attention particulière à cause de leur gravité. Parmi elles, les LAM se distinguent par une prévalence stable dans les pays occidentaux, touchant entre 2,5 et 3,5 personnes sur 100 000 chaque année.<sup>1</sup>

Bien que peu courante, cette pathologie représente près d'un tiers de toutes les leucémies diagnostiquées et environ 1 % de tous les cancers. Elle peut affecter les enfants, mais elle touche principalement les adultes, en particulier les personnes âgées, avec un âge moyen de diagnostic autour de 69 ans. On observe également une légère prédominance chez les hommes, bien que le risque moyen de développer une LAM au cours de sa vie reste faible, environ 1 sur 2 millions pour les deux sexes.<sup>13</sup> Ces éléments nous amènent naturellement à examiner de plus près le pronostic et la survie associée à cette maladie.

#### 2. Pronostic et survie

La LAM est classée en trois groupes basés sur le risque pronostique : favorable, intermédiaire et défavorable, en fonction des résultats des analyses cytogénétiques et des sous-groupes moléculaires identifiés. Ces catégories permettent de prédire la réponse à la thérapie standard et la survie des patients.<sup>14</sup> En effet, une étude rétrospective réalisée sur 1637 adultes atteints de LAM a montré un taux de survie à 5 ans de 48% pour les patients à risque favorable, 22% pour ceux à risque intermédiaire et 7% pour ceux à risque défavorable.<sup>15</sup> **[Figure 3]**

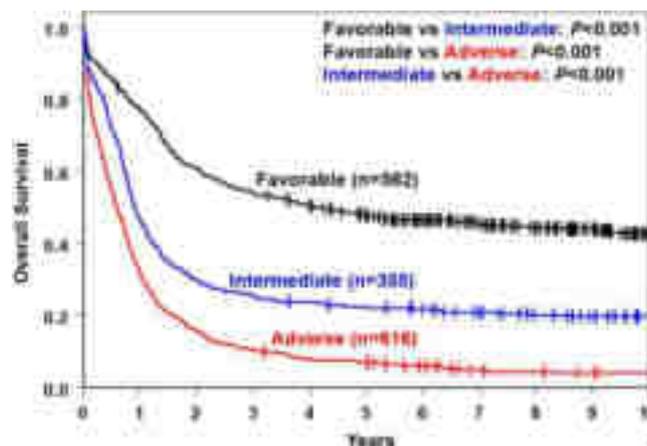


Figure 3 : Survie globale en années classée selon les lignes directrices ELN 2022

Des données nationales de Santé Publique France sur l'année 2015 montrent une forte diminution de la survie avec l'âge. **[Figure 4]** Le taux de survie à 1 an passe de 87% chez les personnes de 30 ans à 28% chez celles de 80 ans, et celui à 5 ans chute de 71 % à seulement 7 %. Ces données doivent être liées au fait que les jeunes patients ont un accès plus élevé aux traitements intensifs, tels les greffes de cellules

souches hématopoïétiques (CSH), tandis que les patients plus âgés sont plus exposés aux effets indésirables des traitements.<sup>16</sup> En outre, les sujets âgés présentent souvent plusieurs pathologies concomitantes, ce qui limite voire rend parfois impossible l'utilisation de thérapies intensives.<sup>17</sup>

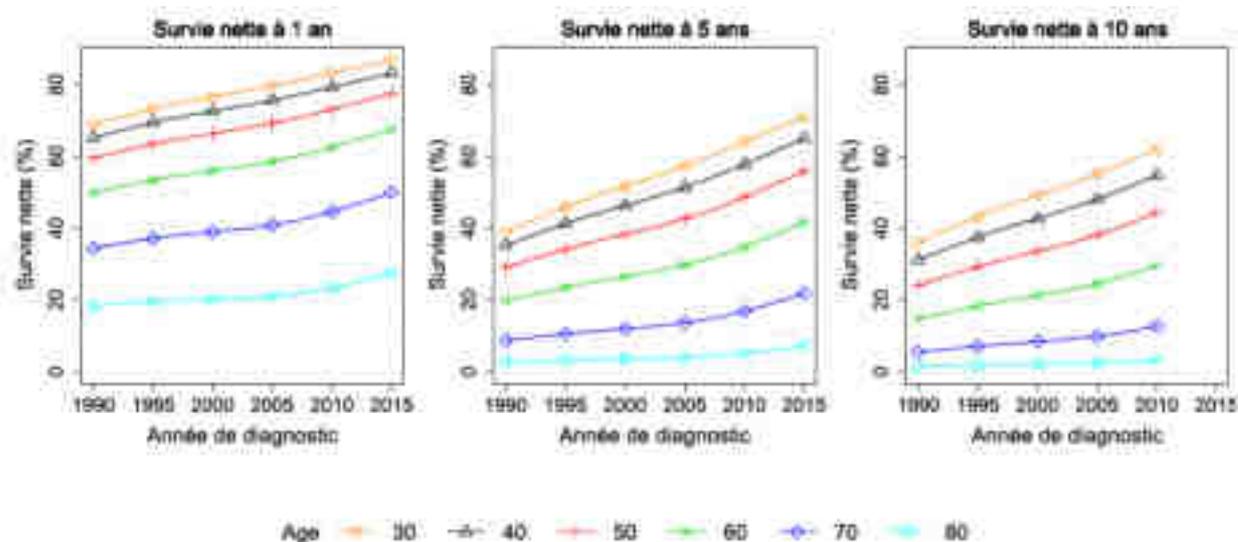


Figure 4 : Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic de LAM pour des patients avec des âges annuels<sup>16</sup>

Une baisse importante de la survie est observée dans l'année suivant le diagnostic de la LAM, avec une survie nette de 43 % à 1 an, qui chute à 24 % après 3 ans.<sup>17</sup> Ces données montrent que les premières années suivant le diagnostic sont particulièrement critiques. De plus, des disparités significatives se manifestent en fonction de l'âge : la survie nette à 5 ans est de 48 % chez les patients âgés de 15 à 45 ans, mais elle tombe à seulement 10 % chez ceux âgés de 65 à 75 ans.<sup>17</sup> **[Figure 5]**

Historiquement, les schémas de traitement pour la LAM sont restés inchangés pendant une grande partie du XXe siècle ainsi qu'au début du XXIe siècle, ce qui a entraîné une stagnation des courbes de survie. Cependant, la situation a commencé à évoluer grâce à des progrès récents dans la compréhension des variations génétiques de la maladie. Ces découvertes ont permis le développement de nouvelles thérapies prometteuses, offrant un espoir tangible d'amélioration des résultats futurs.<sup>14</sup>

L'amélioration de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans a été régulière entre 1990 et 2015, avec une accélération notable depuis 2005. Ce progrès est particulièrement marqué chez les personnes de moins de 60 ans, qui ont vu leur taux de survie nette à 5 ans augmenter de 30 points de pourcentage pour les moins de 40 ans. En revanche, pour les plus de 70 ans, le pronostic à 5 ans a peu évolué, bien qu'il y ait eu une légère amélioration des soins de support et une réduction de la mortalité excédentaire juste après le diagnostic.<sup>16</sup> **[Figure 5]**

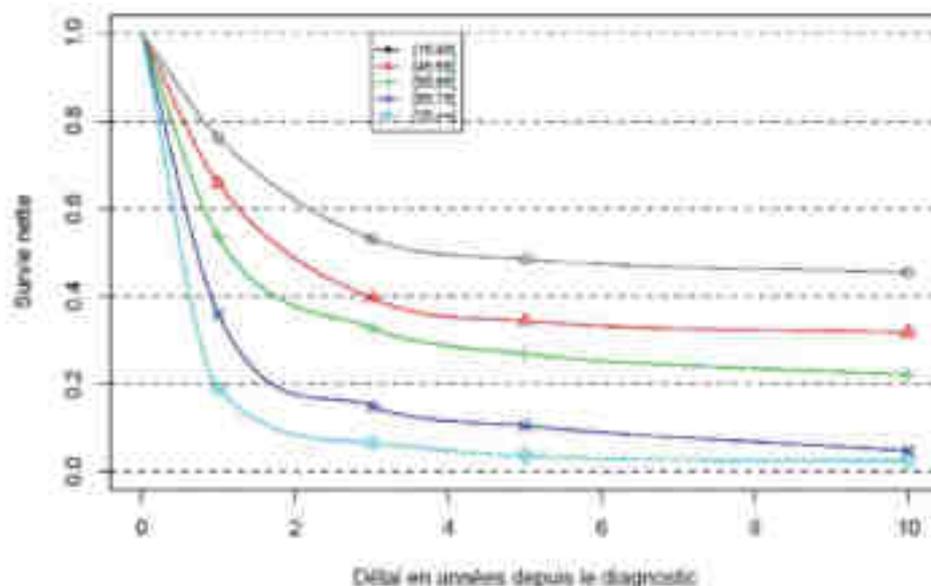


Figure 5 : Survie nette des patients atteints d'une LAM en France entre 1989 et 2007, en fonction de l'âge<sup>17</sup>

Enfin, pour les patients diagnostiqués entre 1989 et 2000, la survie nette à long terme montre une stabilisation après 10 ans de suivi, suggérant une possible guérison à long terme. Le taux de mortalité en excès devient alors inférieur à 0,05 décès par personne-année après cette période, quel que soit l'âge, ce qui représente un signe encourageant pour l'avenir de la prise en charge de cette maladie [Figure 6].<sup>16</sup> Tous ces éléments mettent en lumière l'importance du diagnostic précoce et de la compréhension de la physiopathologie de la LAM, ainsi que des symptômes qui y sont associés.

Age	1 an	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans
30 ans	0,27 [0,22 ; 0,34]	0,02 [0,01 ; 0,04]	0,01 [0,00 ; 0,01]	0,01 [0,00 ; 0,01]	0,01 [0,00 ; 0,04]
40 ans	0,33 [0,27 ; 0,39]	0,03 [0,02 ; 0,05]	0,01 [0,00 ; 0,02]	0,01 [0,00 ; 0,01]	0,01 [0,00 ; 0,03]
50 ans	0,39 [0,33 ; 0,47]	0,05 [0,04 ; 0,08]	0,01 [0,01 ; 0,02]	0,01 [0,00 ; 0,02]	0,01 [0,00 ; 0,04]
60 ans	0,47 [0,41 ; 0,54]	0,09 [0,07 ; 0,12]	0,03 [0,01 ; 0,05]	0,01 [0,01 ; 0,03]	0,01 [0,00 ; 0,07]
70 ans	0,57 [0,48 ; 0,67]	0,16 [0,11 ; 0,24]	0,05 [0,02 ; 0,12]	0,02 [0,01 ; 0,07]	0,01 [0,00 ; 0,15]

Figure 6 : Taux de mortalité en excès (en nombre de décès par personne-année) à 1, 5, 10, 15 et 20 ans en fonction de l'âge chez des patients atteints de LAM<sup>16</sup>

## B. Manifestation clinique et biologique de la pathologie

### 1. Diagnostic

#### a. Hémogramme

La LAM peut être suspectée chez les patients en raison de diverses anomalies détectées lors d'examens de laboratoire, qu'ils présentent des symptômes ou non. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, souvent causée par une anémie due à une diminution des globules rouges, ce qui peut passer inaperçu chez les personnes physiquement actives jusqu'à ce que l'anémie devienne sévère. Les infections récurrentes ou résistantes aux traitements constituent un autre indicateur, résultant de la substitution partielle du système immunitaire par les cellules leucémiques. De plus, des saignements inhabituels, tels que des ecchymoses fréquentes, des épistaxis (saignements du nez), des saignements des gencives, ainsi

que l'apparition de pétéchies et de purpura (petites taches rouges sur la peau), peuvent se manifester en raison de la thrombocytopénie, liée à l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.<sup>18</sup>

Face à ces symptômes, une numération formule sanguine (NFS) et un frottis sanguin sont recommandés pour évaluer le taux des trois types de cellules sanguines dans le sang : les globules blancs, globules rouges et plaquettes.<sup>1</sup> Dans le cas d'une LAM, on observe souvent une pancytopenie (baisse des trois lignées cellulaires) et une blastose sanguine (présence anormale de cellules immatures dans le sang). L'anémie, la thrombopénie, et des anomalies au niveau des globules blancs (comme la neutropénie) sont fréquemment observées [Figure 7]. Cette première étape permet d'orienter vers une suspicion de leucémie et d'indiquer la nécessité de tests plus spécifiques.<sup>1</sup>

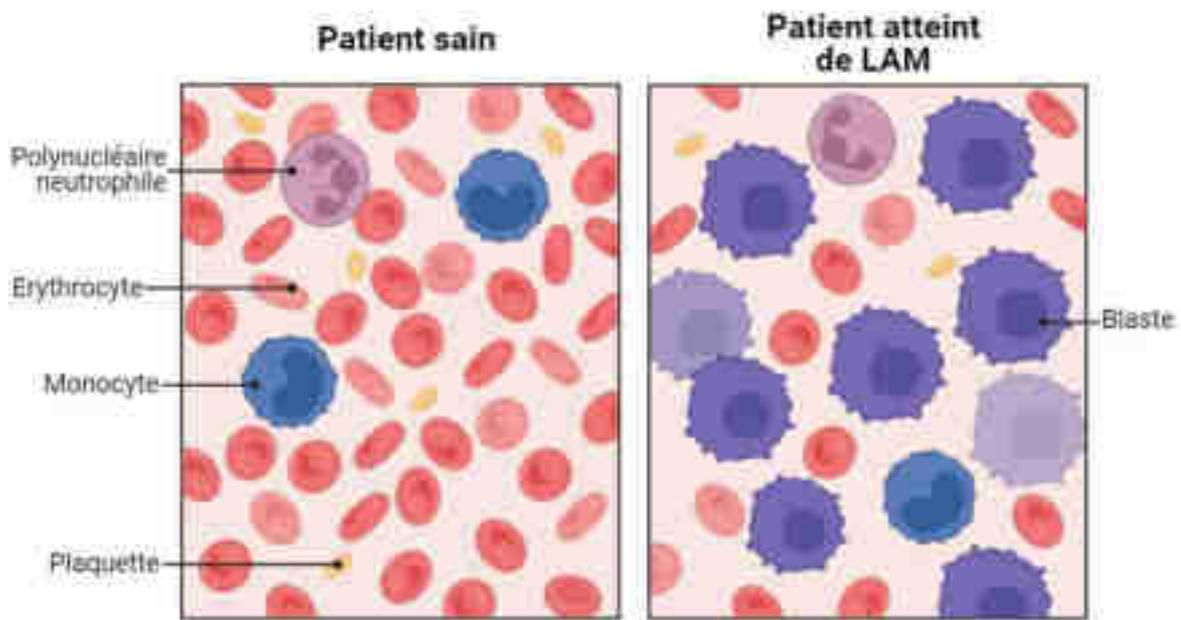


Figure 7 : Comparaison entre le frottis sanguin d'un patient sain et d'un patient atteint de LAM<sup>19</sup>

### b. Myélogramme

Dans un contexte de suspicion de LAM, le diagnostic se base également sur l'examen des cellules présentes dans la moelle osseuse, par l'intermédiaire d'un myélogramme.<sup>20</sup> Pour détecter les cellules leucémiques, deux tests principaux sont effectués : l'aspiration et la biopsie de moelle osseuse, généralement réalisés simultanément. Les échantillons sont habituellement prélevés à partir de l'os pelvien (au niveau de la crête iliaque postérieure), bien que d'autres sites osseux puissent être utilisés si nécessaire.<sup>1</sup>

Le patient est positionné sur une table d'examen, couché sur le côté ou sur le ventre. Le médecin désinfecte soigneusement la peau à l'endroit de la ponction et injecte un anesthésique local pour engourdir la zone et la surface de l'os. Ensuite, une fine aiguille creuse est introduite dans l'os, et une petite quantité de moelle osseuse liquide est aspirée à l'aide d'une seringue. Après l'aspiration, une biopsie de moelle osseuse est généralement effectuée. Cette procédure implique l'utilisation d'une

aiguille légèrement plus large pour prélever un petit échantillon de tissu osseux et de moelle.<sup>21</sup> Ces tests sont essentiels pour diagnostiquer la leucémie et sont également répétés au cours du traitement pour évaluer l'efficacité des thérapies et suivre l'évolution de la maladie.<sup>1</sup> **[Figure 8]**



Figure 8 : Représentation schématique de l'aspiration de moelle osseuse<sup>22</sup>

L'objectif de cette analyse est de quantifier les blastes (cellules immatures) : un pourcentage supérieur à 20 % dans la moelle osseuse est nécessaire pour poser le diagnostic de LAM.<sup>1</sup> Outre cette mesure, le myélogramme permet d'évaluer la richesse médullaire et la morphologie des blastes, à la recherche de caractéristiques particulières comme les corps d'Auer (formés par la cristallisation de granules riches en myéloperoxydase).<sup>23</sup>

Le myélogramme inclut également des tests cytochimiques, comme ceux utilisant la myéloperoxydase (MPO) et les estérases, qui permettent de caractériser les blastes en fonction de leur lignée cellulaire. Prenons l'exemple de la myéloperoxydase : c'est une enzyme hémique essentielle produite principalement par les polynucléaires neutrophiles.<sup>23</sup> La MPO est stockée dans les granules azurophiles des neutrophiles et est libérée lors de la dégranulation, généralement en réponse à un stress oxydatif ou à une inflammation. Le test MPO repose sur l'oxydation d'un substrat par cette enzyme, ce qui entraîne une coloration visible dans les cellules où elle est présente. Lorsqu'un échantillon est traité avec un substrat spécifique de la MPO (par exemple, la benzidine en présence de peroxyde d'hydrogène), une réaction enzymatique se produit, créant une coloration brunâtre dans les cellules positives. Une MPO positive, observée dans au moins 3 % des blastes, confirme généralement une origine myéloïde de la leucémie, ce qui est caractéristique de la LAM. En revanche, une MPO négative pourrait indiquer une autre lignée cellulaire, comme une LAL.<sup>24</sup>

### c. Cytogénétique

Les techniques cytogénétiques jouent un rôle fondamental dans le diagnostic de la LAM en permettant l'identification des anomalies chromosomiques et génétiques caractéristiques de cette maladie.<sup>20</sup> Associées à d'autres approches diagnostiques, elles fournissent des informations cruciales pour la classification de la LAM, l'évaluation du pronostic, et l'orientation des décisions thérapeutiques.<sup>23</sup>

Le caryotype conventionnel, aussi appelé analyse chromosomique par *banding*, est une méthode standard pour examiner les anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse. Cette méthode consiste à cultiver des cellules, généralement des blastes leucémiques, puis à stopper leur développement en métaphase pour les colorer et les examiner au microscope. Les anomalies chromosomiques telles que les translocations, les inversions, et les délétions peuvent ainsi être identifiées. Environ 55 % des cas de LAM présentent des anomalies chromosomiques détectables par cette méthode. Parmi les anomalies récurrentes, on trouve la translocation t(8;21), l'inversion inv(16), et la translocation t(15;17). Ces anomalies sont souvent associées à des sous-types spécifiques de LAM et ont des conséquences pronostiques différentes.<sup>25</sup>

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) est une autre technique cytogénétique moléculaire qui permet de détecter des anomalies chromosomiques spécifiques à l'aide de sondes d'ADN marquées par fluorescence. Cette méthode est particulièrement utile pour identifier des réarrangements génétiques complexes ou pour confirmer des anomalies subtiles qui pourraient ne pas être détectées par le caryotype conventionnel.<sup>20</sup> **[Figure 9]** Par exemple, le FISH est fréquemment utilisé pour détecter les réarrangements du gène MLL dans les translocations impliquant le chromosome 11q23, ou pour identifier des pertes de matériel génétique comme celles observées sur les chromosomes 5q et 7q dans la LAM.<sup>26</sup>

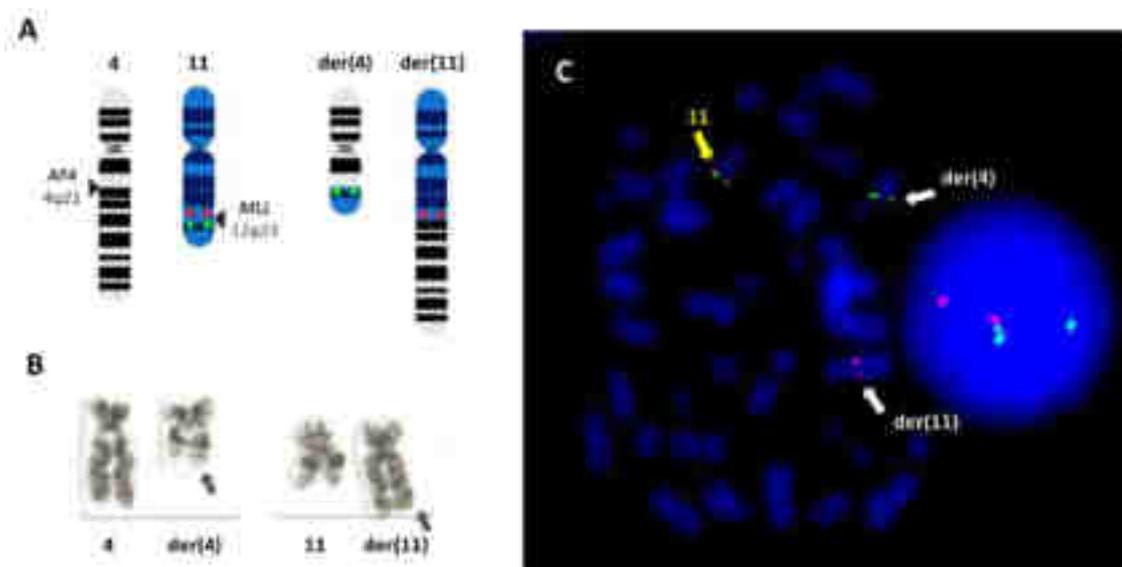


Figure 9 : Représentation schématique de la translocation entre les chromosomes 4 et 11 dans le cadre du réarrangement du gène MLL<sup>26</sup>

Enfin, les techniques de cytogénétique moléculaire, telles que la PCR (réaction en chaîne par polymérase) et le séquençage, sont devenues incontournables pour identifier les mutations géniques récurrentes dans la LAM.<sup>20</sup> Ces méthodes sont particulièrement précieuses pour la détection des fusions géniques, comme RUNX1-RUNX1T1 et CBFB-MYH11, ainsi que pour l'identification des mutations dans les gènes NPM1, CEBPA, et FLT3, fréquentes dans certains sous-types de LAM. La PCR est souvent utilisée lorsque la qualité des échantillons chromosomiques est insuffisante pour une analyse cytogénétique classique ou lorsque des anomalies moléculaires spécifiques sont suspectées sans évidence cytogénétique.<sup>25</sup>

Enfin, dans certains cas, la LAM peut se propager aux régions entourant le cerveau et la moelle épinière. Pour évaluer cette possible propagation, les médecins peuvent prélever un échantillon de liquide céphalorachidien (LCR) via une procédure appelée ponction lombaire ou rachicentèse. Pour rappel, le LCR entoure le cerveau et la moelle épinière. Cette technique consiste à insérer une aiguille fine entre les vertèbres lombaires pour accéder à l'espace où circule le LCR, permettant ainsi de prélever un échantillon pour analyse. Bien que la ponction lombaire ne soit pas systématiquement utilisée dans le diagnostic de la LAM, elle est recommandée lorsqu'un patient présente des symptômes suggérant une propagation de la leucémie au niveau du cerveau et de la moelle épinière.<sup>21</sup>

## 2. Physiopathologie et symptômes associés

Les LAM sont des hémopathies malignes aiguës caractérisées par un blocage de maturation des lignées médullaires myéloïdes normales avec envahissement progressif de la moelle, du sang, des organes hématopoïétiques, et éventuellement des organes non hématopoïétiques par des éléments jeunes anormaux appelés myéloblastes. Ces éléments vont inhiber la croissance des lignées myéloïdes normales, ce qui entraîne la présence simultanée d'un syndrome tumoral dû à la prolifération myéloblastique et d'un syndrome d'insuffisance médullaire.<sup>23</sup>

Le syndrome tumoral est un ensemble de manifestations cliniques causées par l'accumulation de cellules tumorales dans des tissus autres que la moelle osseuse, particulièrement observé dans les leucémies aiguës, surtout chez les enfants. Il se traduit par une hypertrophie des organes hématopoïétiques tels que les ganglions lymphatiques (adénopathies), la rate (splénomégalie), et parfois le foie (hépatomégalie).<sup>1</sup> Ces accumulations peuvent entraîner des symptômes variés, notamment des douleurs abdominales, des céphalées dues à l'infiltration méningée, des paralysies des nerfs périphériques, et des douleurs osseuses ou articulaires qui ne sont pas soulagées par les traitements classiques. Par ailleurs, des manifestations cutanées comme des leucémides ou des hypertrophies gingivales peuvent apparaître, liées à l'infiltration des tissus par les cellules leucémiques. Ces symptômes peuvent survenir dès le début de la maladie ou se manifester sous forme de rechutes.<sup>27</sup>

L'insuffisance médullaire dans la LAM est une conséquence majeure de la prolifération des blastes dans la moelle osseuse. Cette invasion perturbe la production normale des cellules sanguines, entraînant une réduction sévère des globules rouges, blancs et des plaquettes.<sup>1</sup> L'anémie en résulte, provoquant fatigue et pâleur, tandis que la neutropénie augmente la susceptibilité aux infections graves. La thrombopénie, quant à elle, expose le patient à des risques accrus de saignements spontanés. Ce dysfonctionnement global de la moelle osseuse rend la LAM particulièrement sévère, nécessitant une prise en charge médicale rapide pour contrôler la maladie et rétablir une production cellulaire normale. L'insuffisance médullaire est souvent le signe précoce qui conduit au diagnostic de LAM et influence le pronostic et le traitement du patient.<sup>27</sup>

La prolifération clonale et incontrôlée de précurseurs myéloïdes anormaux dans la moelle osseuse qui a lieu dans le cadre d'une LAM est le résultat de diverses altérations génétiques qui affectent les mécanismes de régulation de la prolifération, de la différenciation, et de la survie cellulaire. Ces altérations génétiques peuvent être classées en plusieurs grandes familles, chacune ayant un impact distinct sur la physiopathologie de la maladie.<sup>28</sup> [Figure 10]

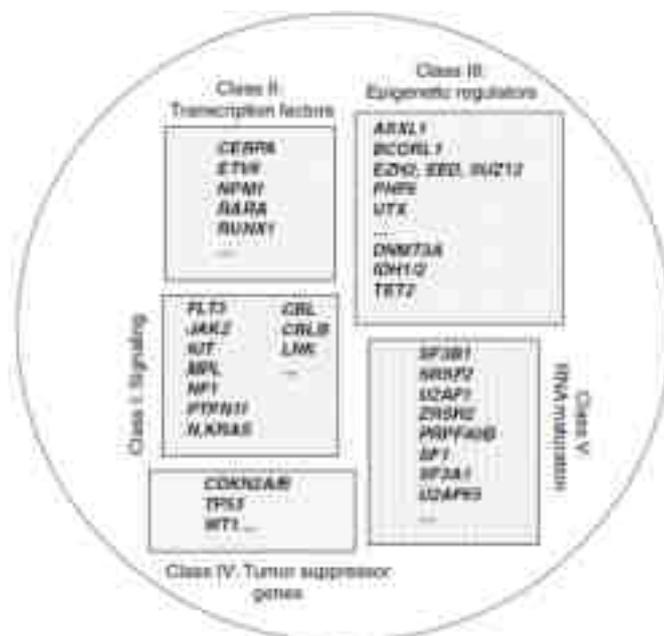


Figure 10 : Représentation schématique des cinq classes de gènes leucémogènes<sup>29</sup>

a. Mutations affectant les voies de signalisation

Les mutations de gènes codants pour les protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire jouent un rôle crucial dans la LAM. Ces mutations conduisent le plus souvent à l'activation constitutive de ces voies, favorisant ainsi la prolifération et la survie des cellules leucémiques.<sup>29</sup> Parmi les protéines les plus souvent mutées, on trouve : le récepteur tyrosine kinase FLT3, la protéine RAS impliquée dans la voie de signalisation RAS/MAPK ou encore la kinase JAK2 impliquée dans la voie JAK/STAT.<sup>30</sup>

### *b. Mutations dans les facteurs de transcription*

Les facteurs de transcription sont essentiels pour la régulation de la différenciation cellulaire. Dans la LAM, des mutations dans ces facteurs perturbent la différenciation normale des cellules myéloïdes, favorisant ainsi l'accumulation de blastes immatures.<sup>29</sup> Les facteurs de transcription les plus fréquemment mutés sont CEBPA, NPM1 et RUNX1.<sup>31</sup>

### *c. Mutations des régulateurs épigénétiques*

Les altérations épigénétiques jouent un rôle central dans la régulation de l'expression génique. Dans la LAM, des mutations affectant ces derniers altèrent la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, conduisant à une expression aberrante des gènes et à un blocage de la différenciation.<sup>29</sup> Les principaux régulateurs épigénétiques impliqués incluent l'enzyme de méthylation de l'ADN nommée DNMT3A, l'enzyme de déméthylation de l'ADN TET2 ainsi que les enzymes IDH qui participent au cycle de Krebs.

### *d. Altération dans les suppresseurs de tumeurs*

Les suppresseurs de tumeurs sont des gènes qui codent pour des protéines inhibant la prolifération cellulaire ou induisant l'apoptose. Leur inactivation par mutation favorise la survie des cellules leucémiques.<sup>29</sup> Les gènes le plus souvent mutés incluent les gènes P53 et WT1.<sup>32</sup>

### *e. Altération du spliceosome*

Les mutations dans les composants du spliceosome, qui est responsable de l'épissage des ARN pré-messagers, ont été récemment reconnues comme un facteur important dans la LAM. Ces mutations perturbent le processus d'épissage, conduisant à la production de protéines anormales qui peuvent favoriser la leucémogénèse. Des mutations dans SF3B1, SRSF2, et U2AF1 ont été identifiées dans la LAM, bien que plus fréquentes dans les syndromes myélodysplasiques.<sup>29</sup> **[Figure 11]**

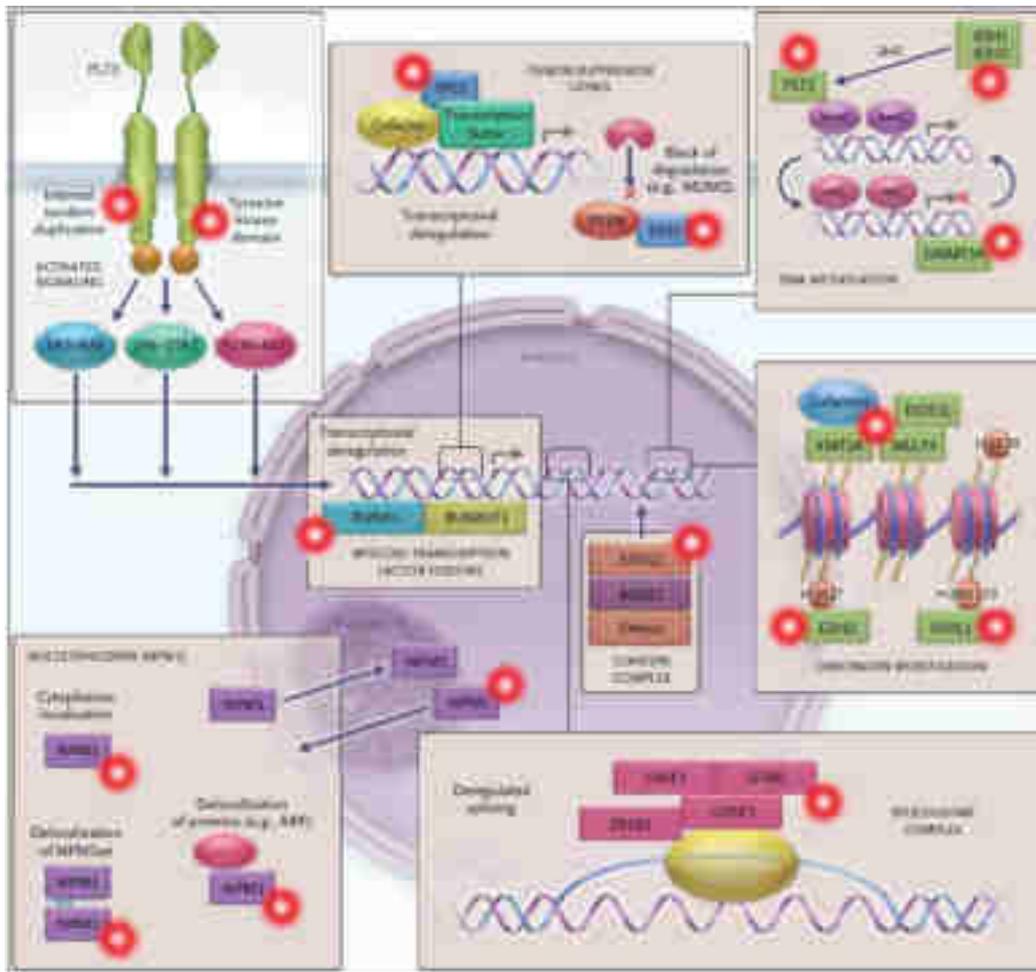


Figure 11 : Les catégories fonctionnelles de gènes fréquemment mutés dans la leucémie myéloïde aiguë<sup>33</sup>

### C. Classification FAB

L'un des systèmes de classification les plus couramment utilisés pour la LAM est la classification FAB. Elle a été introduite dans les années 1970 par des hématologues français, américains et britanniques. Ce système de classification est basé sur l'observation microscopique des cellules leucémiques et les caractéristiques morphologiques des blastes, en mettant l'accent sur leur stade de maturation.<sup>34</sup> Bien que la classification FAB ait été complétée par des approches plus récentes, telles que la classification de l'OMS qui intègre des données génétiques et moléculaires, elle reste une référence essentielle pour différencier les sous-types de la LAM en raison de son approche simple et structurée.<sup>35</sup> Selon le niveau de blocage des lignées cellulaires de la moelle osseuse, la classification FAB distingue 9 sous-types distincts de LAM, allant de M0 à M7.<sup>36</sup> [Tableau 1]

Tableau 1 : Classification FAB des LAM avec les caractéristiques de chaque sous-type<sup>23,34-36</sup>

Sous-type FAB	Dénomination	Caractéristiques principales	Incidence dans les LAM
M0	LAM indifférenciée	blastés indifférenciés, MPO < 3 % voire négative, pas de maturation granuleuse	< 5 %
M1	LAM avec maturation minimale	blastés d'aspect variable avec ou sans corps d'Auer, maturation granuleuse < 10 %	15 à 20 %
M2	LAM avec maturation	blastés granuleux et/ou avec corps d'Auer, maturation granuleuse > 10 %	25 à 30 %
M3	Leucémie aigüe promyélocytaire	promyélocytes, corps d'Auer en fagots	5 à 10 %
M4	Leucémie myélo-monocytaire aiguë	blastés > 20 %, lignée monocytaire > 20 % maturation granuleuse > 20 %	15 à 20 %
M4eo	Leucémie myélo-monocytaire aiguë avec éosinophiles anormaux	blastés > 20 %, lignée monocytaire > 20 % maturation granuleuse > 20 %, ET éosinophiles anormaux	5 à 10 %
M5a	Leucémie monocytaire sans différenciation	blastés monocytaires > 80 %	10 à 15 %
M5b	Leucémie monocytaire avec différenciation	blastés monocytaires > 80 % incluant maturation monocytaire > 20 %	
M6	Leucémie érythroblastique	blastés myéloïdes > 20 %, lignée érythroblastique > 50 %	3 à 5 %
M7	Leucémie mégacaryocytaire	blastés mégacaryocytaires > 20 %	< 5 %

#### D. Classification ELN 2022

##### 1. Facteurs de risque

Un facteur de risque est un élément qui influence la probabilité de développer une maladie, telle qu'un cancer par exemple. Ces facteurs varient selon le type de cancer. Certains, comme le tabagisme, peuvent être modifiés, tandis que d'autres, tels que l'âge ou les antécédents familiaux, sont immuables. Toutefois, la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas nécessairement qu'une personne développera la maladie. De plus, il est possible que des personnes contractent un cancer sans présenter de facteur de risque identifiable.<sup>37</sup> Dans le cas de la LAM, il existe plusieurs facteurs de risques connus.

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque liés à la LAM. Les substances cancérigènes présentes dans la fumée de cigarette peuvent causer des mutations dans les cellules hématopoïétiques, ce qui accroît le risque de leucémie.<sup>37</sup> Les personnes qui fument ou qui ont fumé par le passé présentent un risque nettement plus élevé de développer une LAM comparé à celles qui n'ont jamais fumé.<sup>38</sup>

L'exposition à des substances comme le benzène, largement utilisé dans l'industrie chimique, constitue un facteur de risque bien établi. Le benzène est un agent cancérigène qui peut endommager l'ADN des cellules sanguines, augmentant ainsi le risque de développer une leucémie.<sup>39</sup>

Une exposition à de fortes doses de radiations, que ce soit à travers certains traitements contre le cancer ou à la suite d'accidents nucléaires, accroît le risque de développer une LAM. Les radiations peuvent

provoquer des mutations dans les cellules de la moelle osseuse, ce qui peut conduire à l'apparition d'une leucémie.<sup>40</sup> De la même manière, les traitements de chimiothérapie, en particulier ceux qui utilisent des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase, peuvent augmenter le risque de développer une LAM. Bien qu'essentiels pour traiter d'autres types de cancer, ces médicaments peuvent endommager les cellules sanguines et, après plusieurs années, entraîner une leucémie secondaire.<sup>37</sup>

Le manque d'activité physique est considéré comme un facteur de risque significatif pour la leucémie. Les personnes ayant une activité physique réduite présentent une plus grande vulnérabilité à développer cette maladie. Par ailleurs, le surpoids et l'obésité sont également reconnus comme des facteurs de risque pour divers types de leucémie. En particulier, l'obésité est associée à un risque accru de leucémie en raison des déséquilibres hormonaux, de l'inflammation chronique et des altérations métaboliques qu'elle engendre.<sup>38</sup>

Enfin, les facteurs socio-économiques jouent également un rôle important dans l'incidence et la mortalité liées à la leucémie. Les pays avec un indice de développement humain élevé et un produit intérieur brut (PIB) par habitant plus élevé présentent des taux plus élevés d'incidence et de mortalité de la leucémie. Cette situation pourrait s'expliquer par une meilleure détection et un diagnostic plus fréquent, ainsi que par des facteurs environnementaux et des modes de vie plus répandus dans ces régions.<sup>38</sup>

## 2. Dans le cas d'un syndrome myélodysplasique ou d'une LMC

Dans la famille des leucémies qui impactent la lignée myéloïde, il y a trois pathologies à ne pas confondre : le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aigüe myéloïde (LAM) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Le SMD et la LAM sont deux maladies des cellules souches hématopoïétiques, mais elles représentent des stades différents de gravité. Le SMD est souvent considéré comme une condition pré-leucémique, où les cellules souches de la moelle osseuse subissent des mutations génétiques qui perturbent leur maturation normale. Cela entraîne une production insuffisante de cellules sanguines matures, qu'il s'agisse de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes, et conduit à une accumulation de cellules immatures et dysplasiques dans la moelle osseuse.<sup>41</sup> Dans certains cas, ces mutations continuent de s'accumuler, conférant aux cellules anormales une capacité accrue de prolifération incontrôlée et une résistance à l'apoptose. C'est alors que le SMD peut évoluer vers une forme plus agressive de cancer : la LAM. Cette transformation s'opère progressivement, à mesure que les anomalies génétiques et chromosomiques s'accumulent, favorisant ainsi la transformation maligne des cellules.<sup>42</sup> Dans le SMD, la moelle osseuse parvient encore à produire quelques cellules sanguines fonctionnelles, bien que de manière inefficace. En revanche, dans la LAM, la prolifération des blastes devient massive, au point de remplacer presque totalement les cellules normales, compromettant ainsi la production de cellules sanguines saines.<sup>25</sup> Néanmoins, tous les patients atteints de SMD ne progressent pas nécessairement vers

une LAM. Certains sous-types de SMD, en particulier ceux à haut risque, présentent un risque plus élevé de transformation en leucémie, tandis que d'autres patients peuvent vivre de nombreuses années sans que la maladie n'évolue vers une forme leucémique.<sup>41</sup>

La LAM et la LMC sont toutes deux des cancers des cellules myéloïdes, mais elles diffèrent par leur évolution et leur physiopathologie. La LMC évolue lentement et se caractérise par une prolifération excessive de globules blancs matures mais anormaux, souvent due à une mutation génétique appelée chromosome de Philadelphie. Dans ses phases initiales, la LMC peut rester stable pendant des années avec des symptômes légers ou absents, étant donné que les cellules leucémiques conservent encore une partie de leur fonction normale.<sup>43</sup> Cependant, si la LMC n'est pas contrôlée, elle peut entrer dans une phase avancée appelée phase blastique, au cours de laquelle elle évolue vers une forme similaire à la LAM. Durant cette phase, les blastes prolifèrent de manière incontrôlée, ce qui entraîne une accumulation dans la moelle osseuse et le sang, ressemblant au fonctionnement de la LAM.<sup>44</sup> Contrairement à la LMC, la LAM est une maladie aiguë qui se développe rapidement dès le début, avec une prolifération de blastes qui ne se différencient pas en cellules fonctionnelles, ce qui provoque des symptômes graves tels que des infections, des anémies et des saignements.<sup>43</sup> Bien que la LAM et la LMC affectent toutes deux la lignée myéloïde, la LAM est une urgence médicale à progression rapide, tandis que la LMC évolue plus lentement mais peut se transformer en LAM dans ses phases terminales, marquant ainsi une continuité possible entre ces deux maladies.<sup>44</sup>

### 3. Dans le cas d'une LAM

Depuis la publication des recommandations de l'*European LeukemiaNet* (ELN) en 2017, des avancées notables ont été réalisées dans la compréhension et la gestion de la LAM. Ces progrès comprennent une meilleure identification des mutations génétiques clés, l'importance de l'évaluation de la maladie résiduelle mesurable (MRD), ainsi que le développement de nouveaux agents thérapeutiques ciblés.<sup>15</sup>

La classification ELN 2022 est désormais un outil indispensable dans la stratification des patients atteints de LAM en groupes de risque distincts (favorable, intermédiaire, défavorable) en fonction de leur profil génétique.<sup>45</sup> Le groupe de risque favorable inclut les LAM dont les mutations génétiques sont associées à une meilleure réponse au traitement et à un pronostic positif. Le groupe de risque intermédiaire regroupe les types de LAM avec des caractéristiques génétiques conférant un risque modéré de récurrence et une survie intermédiaire. Enfin, le groupe de risque défavorable comprend les LAM présentant des mutations ou anomalies génétiques liées à un mauvais pronostic, avec une forte probabilité de récurrence et une survie réduite.<sup>15</sup> **[Figure 12]** Cette classification guide non seulement les décisions thérapeutiques, mais permet également un suivi plus précis des patients et une personnalisation des traitements, maximisant ainsi les chances de succès tout en réduisant les risques de récurrence. Elle reflète les dernières

avancées scientifiques et joue un rôle central dans l'optimisation de la prise en charge clinique des patients atteints de LAM.<sup>25</sup>

Figure 12 : Classification du risque ELN 2022 en fonction de la génétique du patient<sup>25</sup>

Pour mieux comprendre le tableau ci-dessus, voici une description détaillée des rôles normaux et de l'impact des mutations pour les principaux leucémogènes cités dans la partie I.B.2 de ce travail :

- Le gène ASXL1 est un gène impliqué dans la régulation de l'expression des gènes par le remodelage de la chromatine, en particulier dans le maintien de l'activation et de la répression des gènes HOX, qui sont cruciaux pour le développement et la différenciation cellulaire.<sup>31</sup> En conditions normales, ASXL1 interagit avec le complexe PRC2 pour faciliter la méthylation de l'histone H3 en position lysine 27, un marqueur épigénétique associé à la répression transcriptionnelle de certains gènes. Les mutations d'ASXL1, principalement des mutations dites « perte de fonction », perturbent cette interaction, entraînant une altération de la méthylation de l'histone et contribuant à une différenciation myéloïde aberrante, ce qui favorise la transformation leucémique.<sup>25</sup>
- Le gène RUNX1 code pour un facteur de transcription crucial pour la régulation de la différenciation hématopoïétique, jouant un rôle central dans la formation des cellules sanguines en modulant l'expression des gènes impliqués dans la maturation des cellules souches en cellules myéloïdes différenciées.<sup>32</sup> En temps normal, RUNX1 forme un complexe avec le cofacteur CBFβ pour activer ou réprimer l'expression de gènes spécifiques. Les mutations affectant RUNX1, qu'il s'agisse de mutations perte de fonction ou de réarrangements chromosomiques, altèrent cette régulation, entraînant un blocage de la différenciation et une augmentation de l'auto-renouvellement des cellules souches, un phénomène fréquemment observé dans les cas de LAM.<sup>31</sup>
- Le gène FLT3 code pour un récepteur tyrosine kinase présent à la surface des cellules souches hématopoïétiques qui joue un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire qui régule la survie, la prolifération et la différenciation de ces cellules.<sup>30</sup> En conditions normales, la liaison du ligand FLT3 à son récepteur déclenche une cascade de signaux intracellulaires qui favorisent la survie et la prolifération des cellules.<sup>31</sup> Cependant, les mutations activatrices de FLT3, telles que les duplications internes en tandem (ITD) ou les mutations ponctuelles dans le domaine tyrosine kinase (TKD),

induisent une activation constitutive du récepteur, entraînant une prolifération cellulaire excessive et un blocage de la différenciation, contribuant ainsi à la LAM.<sup>25</sup>

- Le gène NPM1 code pour une protéine impliquée dans plusieurs processus cellulaires, tels que le transport nucléo-cytoplasmique et la biogenèse des ribosomes. En conditions normales, NPM1 est principalement localisé dans le noyau, où il joue un rôle crucial dans la stabilisation des structures nucléaires et la régulation de la croissance cellulaire.<sup>32</sup> Cependant, les mutations de NPM1 provoquent une délocalisation anormale de la protéine vers le cytoplasme, perturbant ses fonctions habituelles. Ces mutations sont associées à un phénotype leucémique spécifique dans la LAM, caractérisé par une prolifération cellulaire accrue et une résistance à l'apoptose.<sup>31</sup>
- Le gène KMT2A qui joue un rôle essentiel dans la régulation épigénétique des gènes importants pour la différenciation cellulaire, est souvent sujet à des réarrangements chromosomiques. Ces réarrangements conduisent fréquemment à la fusion de KMT2A avec d'autres gènes, tels que MLLT3, pour former des protéines de fusion anormales, comme MLL-KMT2A/MLLT3.<sup>31</sup> Ces protéines de fusion perturbent la régulation normale des gènes cibles de KMT2A, en particulier les gènes HOX, ce qui bloque la différenciation cellulaire et favorise le développement de la leucémie.
- Le gène TET2 code pour une enzyme essentielle dans le processus de déméthylation de l'ADN, catalysant la conversion de la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine, un intermédiaire crucial dans la déméthylation active de l'ADN. Ce mécanisme est fondamental pour la régulation de l'expression génique, en particulier pour les gènes suppresseurs de tumeurs.<sup>25</sup> Les mutations de TET2, souvent des mutations dites « perte de fonction », conduisent à une hyperméthylation de l'ADN, altérant la régulation des gènes essentiels à la différenciation cellulaire. Cette hyperméthylation est liée à un blocage de la différenciation hématopoïétique et à une expansion clonale des cellules précurseurs leucémiques.<sup>32</sup>
- Les gènes IDH1 et IDH2 codent pour des enzymes participant au cycle de Krebs, où elles catalysent la conversion de l'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate. Normalement, l' $\alpha$ -cétoglutarate est crucial pour l'activité des enzymes TET.<sup>25</sup> Cependant, les mutations dans IDH1 et IDH2 modifient la fonction de ces enzymes, les amenant à convertir l' $\alpha$ -cétoglutarate en 2-hydroxyglutarate (2-HG). Ce métabolite inhibe les enzymes de déméthylation TET, entraînant une hyperméthylation de l'ADN et bloquant la différenciation cellulaire, ce qui favorise le développement de la LAM.<sup>32</sup>

#### E. Pronostic en fonction de la classification

Pour approfondir cette classification par groupe de risque, il est important de souligner que le type d'anomalie génétique présent chez un patient atteint de LAM influence directement son pronostic et sa survie. Par ailleurs, la présence d'une thérapie ciblée joue également un rôle déterminant dans les perspectives de survie du patient.

### 1. Groupe de risque favorable

Les mutations NPM1 sont parmi les plus fréquentes dans la LAM et sont associées à un pronostic favorable. Lorsqu'une mutation NPM1 est présente sans mutation FLT3-ITD, ou avec un faible taux d'allèle FLT3-ITD, les patients ont tendance à bien répondre à la chimiothérapie standard, ce qui se traduit par un meilleur taux de survie globale.<sup>30</sup> De même, la leucémie associée à des mutations CEBPA bZIP, particulièrement lorsque ces mutations sont bialléliques (présentes sur les deux copies du gène), est également liée à un bon pronostic. Ces mutations confèrent aux patients un meilleur pronostic en termes de réponse au traitement et de survie à long terme.<sup>25</sup>

### 2. Groupe de risque intermédiaire

Les mutations NPM1 associées à une FLT3-ITD élevée représentent un scénario où le pronostic est considéré comme intermédiaire. Bien que la mutation NPM1 soit généralement favorable, la présence d'une forte charge allélique FLT3-ITD (un nombre élevé de copies mutées) augmente le risque de récurrence, ce qui rend le pronostic moins favorable comparé à une FLT3-ITD faible ou absente. Par ailleurs, la LAM avec anomalies cytogénétiques comme t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A englobe les patients présentant des translocations spécifiques, telles que t(9;11)(p21.3;q23.3), impliquant les gènes MLLT3 et KMT2A. Ces anomalies sont également associées à un risque intermédiaire de récurrence et de survie globale, nécessitant une surveillance étroite et un traitement intensif pour gérer la maladie efficacement.<sup>25</sup>

### 3. Groupe de risque défavorable

Les mutations TP53, RUNX1, et ASXL1 sont associées à un pronostic défavorable dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les mutations du gène TP53 sont liées à une résistance aux traitements, un taux élevé de récurrence, et un pronostic très défavorable. Les mutations du gène RUNX1 sont également associées à un mauvais pronostic en raison de sa résistance aux thérapies conventionnelles et d'une forte probabilité de récurrence. Quant aux mutations sur ASXL1, elles sont fréquemment observées dans les LAM avec un phénotype myélodysplasique, contribuant à une survie réduite et à un risque accru de récurrence.<sup>32</sup>

La LAM avec un caryotype complexe ou des anomalies cytogénétiques multiples est un autre indicateur de mauvais pronostic. Un caryotype complexe, défini par la présence de trois anomalies chromosomiques non liées ou plus, est souvent accompagné de mutations TP53 et d'autres anomalies génétiques, ce qui conduit à une maladie agressive, une faible réponse au traitement, et un pronostic défavorable.<sup>30</sup> Enfin, la mutation FLT3-ITD sans mutation NPM1 est fréquemment observée dans la LAM et est liée à une prolifération cellulaire accrue ainsi qu'à une résistance aux traitements. Lorsqu'elle est présente sans mutation NPM1, elle indique un mauvais pronostic en raison d'une forte probabilité de récurrence et d'une survie globale réduite.<sup>25</sup>

## II. Principes de la prise en charge

### A. Principes généraux

La prise en charge de la LAM est grandement influencée par l'état général du patient concerné. Les patients ayant un meilleur état général sont généralement plus jeunes, avec des anomalies cytogénétiques à faible risque, un meilleur statut fonctionnel et moins de comorbidités que les patients plus vulnérables.<sup>1</sup> La majorité des types de LAM sont traités par chimiothérapie, mais d'autres traitements peuvent également être envisagés.<sup>46</sup> Il est essentiel de débiter le traitement rapidement après le diagnostic, car la maladie peut évoluer rapidement.<sup>47</sup>

La phase d'induction est la première étape du traitement de la LAM. Elle repose sur une chimiothérapie intensive visant à éliminer la majorité des cellules leucémiques, appelées blastes, présentes dans le sang et la moelle osseuse.<sup>48</sup> L'objectif principal est d'induire une rémission complète, c'est-à-dire de réduire le nombre de blastes dans la moelle osseuse à moins de 5 % et de rétablir une production normale des cellules sanguines (polynucléaires neutrophiles et plaquettes en particulier), sans nécessiter de transfusions.<sup>1</sup> Le traitement d'induction est généralement composé d'une ou deux cures de polychimiothérapie. La nature précise du traitement dépend du type de leucémie et de l'âge du patient. Dans certains cas, un traitement ciblé peut également être administré si des mutations génétiques spécifiques sont présentes dans les cellules cancéreuses.<sup>47</sup>

Cette chimiothérapie très intensive a pour conséquence une aplasie médullaire, qui persiste pendant 2 à 4 semaines après la fin du cycle d'induction (qui lui-même dure entre 5 et 10 jours). Durant cette phase, la production normale de cellules sanguines est arrêtée, nécessitant une hospitalisation en chambre stérile pendant environ un mois. Une fois cette période d'aplasie terminée, la moelle osseuse commence à se régénérer et à retrouver son fonctionnement normal. L'induction permet de supprimer plus de 99 % des cellules malignes, et cette réduction drastique est nécessaire pour assurer la continuité du traitement.<sup>46</sup> Si cette phase est réussie et que le patient atteint une rémission complète, un traitement de consolidation est alors envisagé.

La phase de consolidation constitue la deuxième étape du traitement de la LAM. Son objectif principal est de renforcer la rémission obtenue lors de la phase d'induction et de prévenir les rechutes en éliminant les cellules leucémiques résiduelles, qui peuvent rester invisibles aux tests standards, mais être détectées par des techniques plus sensibles telles que la cytométrie de flux ou la PCR (utilisées pour détecter la maladie résiduelle mesurable ou MRD). Même si plus de 99 % des cellules leucémiques sont détruites lors de l'induction, des millions de cellules malignes peuvent persister à des niveaux indétectables, d'où l'importance de la consolidation pour maintenir la rémission et éviter une rechute.<sup>48</sup>

La consolidation repose sur deux options : une chimiothérapie intensive ou une greffe allogénique de CSH.<sup>46</sup> La chimiothérapie de consolidation utilise souvent des médicaments similaires à ceux de l'induction et peut inclure des traitements ciblés en fonction des mutations génétiques observées. Chez les patients à risque élevé, une greffe allogénique est privilégiée, notamment pour ceux de moins de 55 ans avec un donneur HLA compatible. Pour les autres, un traitement d'entretien peut être envisagé.<sup>1</sup> Ce traitement de consolidation dure généralement entre 4 et 6 mois et comprend plusieurs cycles de chimiothérapie, nécessitant des hospitalisations fréquentes tous les 3 à 4 mois. Les effets secondaires, tels que l'aplasie prolongée et les risques infectieux ou hémorragiques, sont similaires à ceux observés lors de l'induction.<sup>48</sup> Si la phase de consolidation est une réussite et que le patient ne reçoit pas de greffe de moelle osseuse, un traitement d'entretien peut être envisagé pour prolonger la rémission.

Le traitement d'entretien constitue la troisième étape de la prise en charge et concerne principalement les patients qui ne reçoivent pas de greffe de moelle osseuse après la consolidation.<sup>46</sup> Elle est particulièrement indiquée pour les patients à risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable, et consiste en une chimiothérapie d'intensité réduite administrée sur une période prolongée, allant de 1,5 à 2 ans. Le traitement se fait souvent en ambulatoire et a pour objectif de maintenir le nombre de globules blancs sous le seuil de  $3 \times 10^9/L$  et les polynucléaires neutrophiles entre  $0,5$  et  $1,5 \times 10^9/L$ .<sup>48</sup> Ce traitement est moins intensif et engendre moins d'effets secondaires que ceux d'induction et de consolidation.<sup>49</sup>

Néanmoins, malgré les efforts fournis durant ces trois étapes du traitement, il est possible que certains patients rechutent ou ne répondent pas au traitement initial. Ces patients présentent un pronostic plus réservé. Une deuxième rémission peut être obtenue chez 30 à 70 % des patients ayant rechuté, surtout si la première rémission a duré plus d'un an ou si la cytogénétique est favorable, bien que ces secondes rémissions soient généralement plus courtes.<sup>1</sup> Le risque de rechute après traitement de consolidation ou d'intensification reste élevé, entre 30 et 80 %, et survient principalement dans les deux premières années suivant la rémission. Les rechutes précoces sont souvent plus réfractaires aux traitements. Les patients en rechute ou avec une maladie résistante peuvent être candidats à une greffe allogénique de cellules souches, précédée d'une chimiothérapie de réinduction.<sup>48</sup> Il n'existe pas de traitement standard pour les rechutes, mais si elles surviennent tardivement, un protocole similaire à l'induction peut être utilisé et des essais cliniques avec de nouveaux médicaments peuvent être proposés.<sup>1</sup> Ainsi, chaque phase du traitement de la LAM s'inscrit dans une stratégie globale visant à maximiser les chances de rémission et à limiter le risque de rechute. Malgré les défis et les risques inhérents à chaque étape, l'objectif reste d'offrir aux patients les meilleures chances de guérison à long terme.<sup>50</sup>

## B. Prise en charge en fonction du type de LAM

Pour établir la trajectoire de soins, il est essentiel d'évaluer si le patient est en mesure de recevoir un traitement intensif. Cette décision est généralement prise en compte en fonction de l'âge, de la présence de comorbidités et du statut de performance selon le score de Karnovsky, de l'ECOG et de l'OMS.<sup>49</sup> Après cette évaluation, le traitement se déroule en plusieurs étapes, chacune ayant un rôle essentiel dans l'élimination des cellules leucémiques.

### 1. Patient candidat à un traitement intensif – LAM diagnostiquée *de novo*

La prise en charge des patients atteints de LAM diagnostiqués *de novo* [Figure 13] débute par une phase d'induction intensive. Le traitement initial repose sur le protocole standard « 7+3 », qui combine 7 jours de cytarabine et 3 jours de daunorubicine. Comme indiqué précédemment, l'objectif de ce traitement est d'éliminer les cellules leucémiques et d'induire une rémission complète.<sup>51</sup> Vers le 14<sup>e</sup> jour post-initiation de la thérapie « 7+3 », une ponction de moelle osseuse est réalisée pour évaluer la réponse au traitement. Si plus de 5 % de blastes sont encore présents dans la moelle osseuse, cela indique une maladie résiduelle et justifie un second cycle d'induction selon le même protocole. Une nouvelle évaluation de la moelle osseuse est ensuite effectuée au jour 28 pour confirmer l'obtention de la rémission complète.<sup>49</sup>

Après la phase d'induction, les patients sont stratifiés selon les critères de l'ELN en trois groupes de risque : favorable, intermédiaire et défavorable. Cette stratification permet de déterminer la stratégie de consolidation. Les patients à risque favorable reçoivent généralement une chimiothérapie à dose intermédiaire ou haute dose de cytarabine (respectivement IDAC ou HiDAC), suivie d'une surveillance active.<sup>25</sup> Certains peuvent également recevoir un traitement d'entretien à base d'azacitidine orale pour prévenir les rechutes.<sup>52</sup> Pour les patients à risque intermédiaire, la consolidation peut également inclure de la cytarabine à dose intermédiaire ou haute dose, mais une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est souvent privilégiée si un donneur compatible est disponible.<sup>53</sup> Pour les patients ayant reçu un traitement de consolidation et pour qui l'allogreffe n'est pas possible, un traitement d'entretien avec de l'azacitidine orale peut être envisagé.<sup>52</sup> Les patients à risque défavorable bénéficient en priorité d'une greffe allogénique, considérée comme la meilleure option pour réduire les rechutes et améliorer la survie à long terme.<sup>53</sup> Si la greffe n'est pas envisageable, une chimiothérapie à dose intermédiaire ou haute dose de cytarabine suivie d'azacitidine orale en entretien reste une option pour maintenir la rémission.<sup>52</sup> En cas de rechute après les phases d'induction et de consolidation, ou si la maladie devient réfractaire aux traitements, la situation devient plus complexe. Une prise en charge spécifique aux LAM récidivante ou réfractaire est alors mise en place et elle sera développée dans une sous-partie ultérieure.<sup>25</sup>

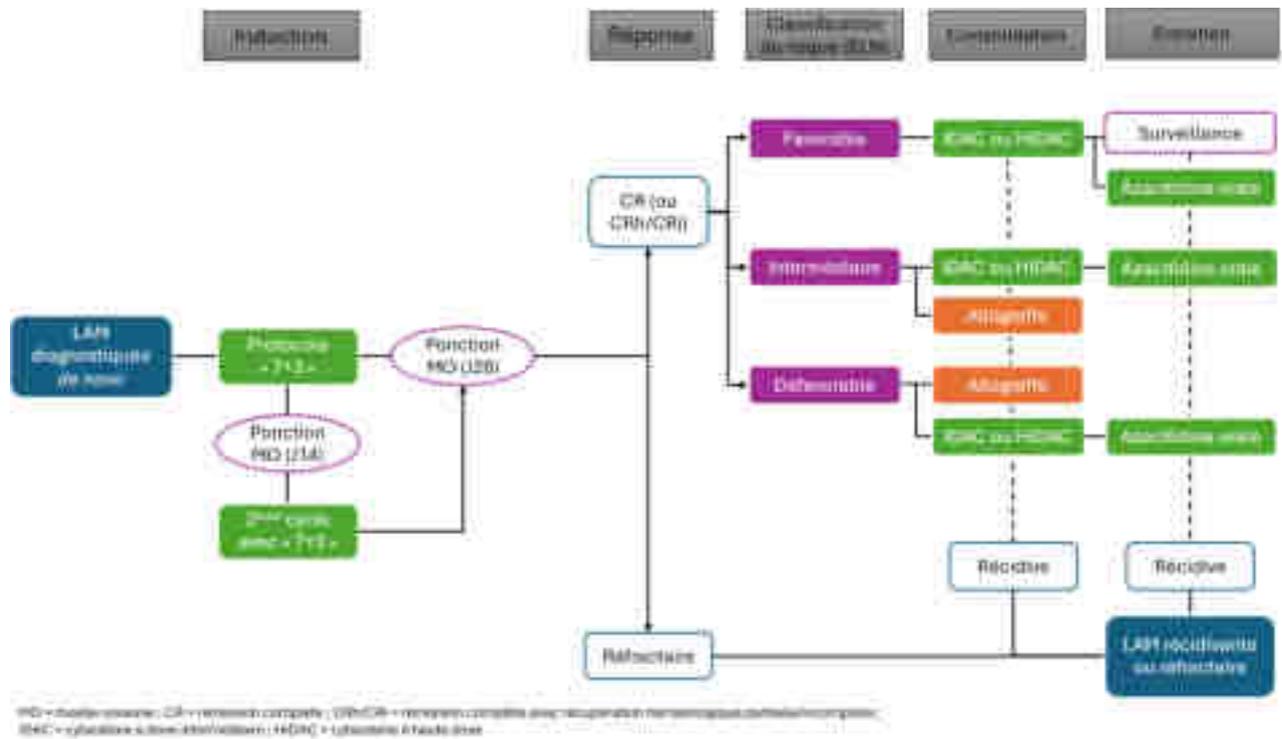


Figure 13 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée de novo<sup>49</sup>

## 2. Patient candidat à un traitement intensif – LAM FLT3 mutée

Chez les patients présentant une mutation du gène FLT3 (de type ITD ou TKD) [Figure 14], il est recommandé d'ajouter la midostaurine (RYDAPT®), un inhibiteur de FLT3, à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. Ce traitement vise à améliorer l'efficacité de la chimiothérapie en ciblant spécifiquement la mutation FLT3. Pour les patients ayant atteint une rémission complète, un traitement d'entretien par midostaurine en monothérapie peut être envisagé.<sup>53</sup>

Toutefois, la Commission de la Transparence, dans son avis du 13 juin 2018 concernant RYDAPT®, a souligné l'absence de données permettant de recommander l'utilisation de ce traitement après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).<sup>54</sup> En effet, dans l'étude pivot RATIFY, les patients ayant reçu une greffe ne reprenaient pas le traitement par midostaurine ou placebo, conformément au protocole de l'étude. De plus, la Commission a noté qu'il n'est pas possible de déterminer précisément le bénéfice de la midostaurine chez les patients non éligibles à la greffe, puisque l'étude RATIFY incluait principalement des patients de moins de 60 ans.<sup>55</sup>

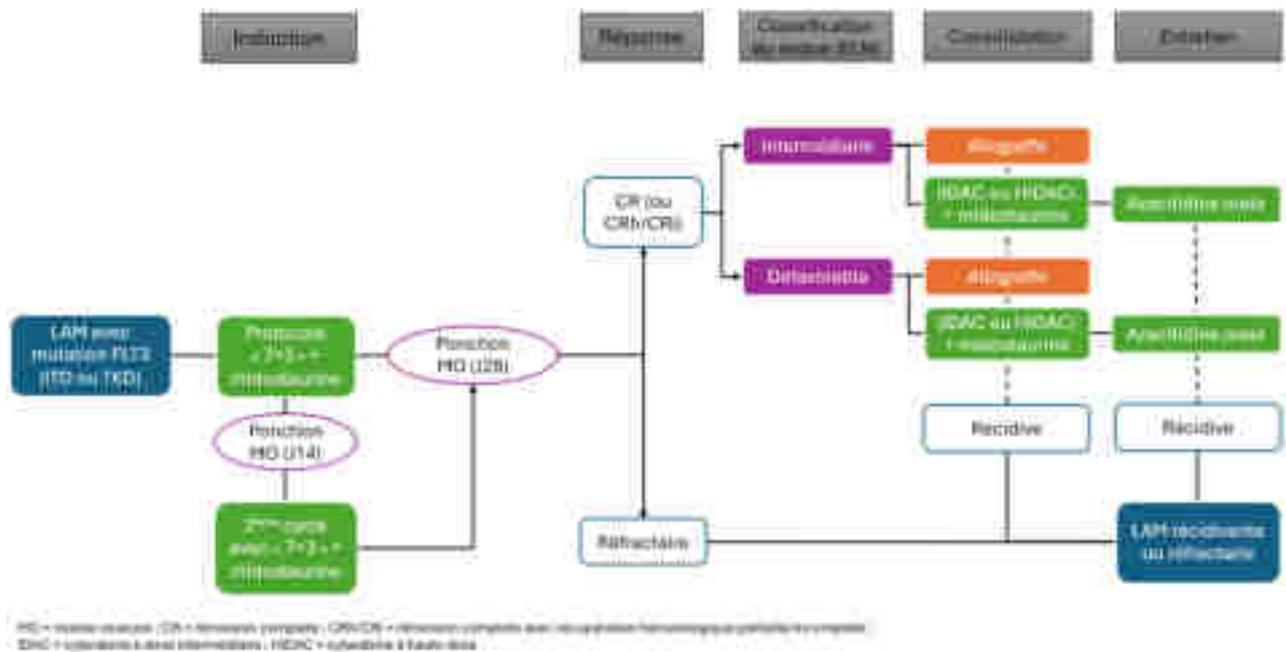


Figure 14 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 (de type ITD ou TKD)<sup>49</sup>

Pour les patients avec une mutation FLT3 (ITD uniquement), les recommandations américaines (NCCN 2023) préconisent d'ajouter le quizartinib (VANFLYTA®) à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. Le quizartinib peut également être utilisé en traitement d'entretien chez les patients en rémission, ayant été précédemment traités avec ce médicament et pour lesquels une greffe de CSH n'est pas envisagée.<sup>56</sup> Dans le cadre de la gestion des patients atteints de LAM avec une mutation FLT3-ITD, la greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée pour ceux en rémission et éligibles. La décision de procéder à une greffe dépend des caractéristiques individuelles du patient, telles que l'âge, l'état général, les risques infectieux et les comorbidités, ainsi que de la disponibilité d'un donneur.<sup>25</sup>

### 3. Patient candidat à un traitement intensif – LAM CD33+ mutée

Chez les patients présentant une mutation CD33 positive [Figure 15], il est recommandé d'ajouter le gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®) ou GO, un anticorps monoclonal conjugué ciblant le CD33, à la chimiothérapie d'induction et de consolidation.<sup>53</sup> Il est alors associé à la chimiothérapie standard « 7 + 3 » (cytarabine et daunorubicine) pour cibler spécifiquement les cellules leucémiques CD33+. Cette association vise à augmenter les chances d'obtenir une rémission complète, en particulier chez les patients ayant un profil cytogénétique favorable ou intermédiaire, tels que ceux porteurs de la mutation NPM1.<sup>25</sup> En phase de consolidation, GO peut également être administré chez certains patients à risque favorable ou intermédiaire. Dans ce cadre, il est souvent combiné à une dose intermédiaire de cytarabine (IDAC) pour renforcer la rémission obtenue après l'induction et réduire le risque de rechute.<sup>53</sup>

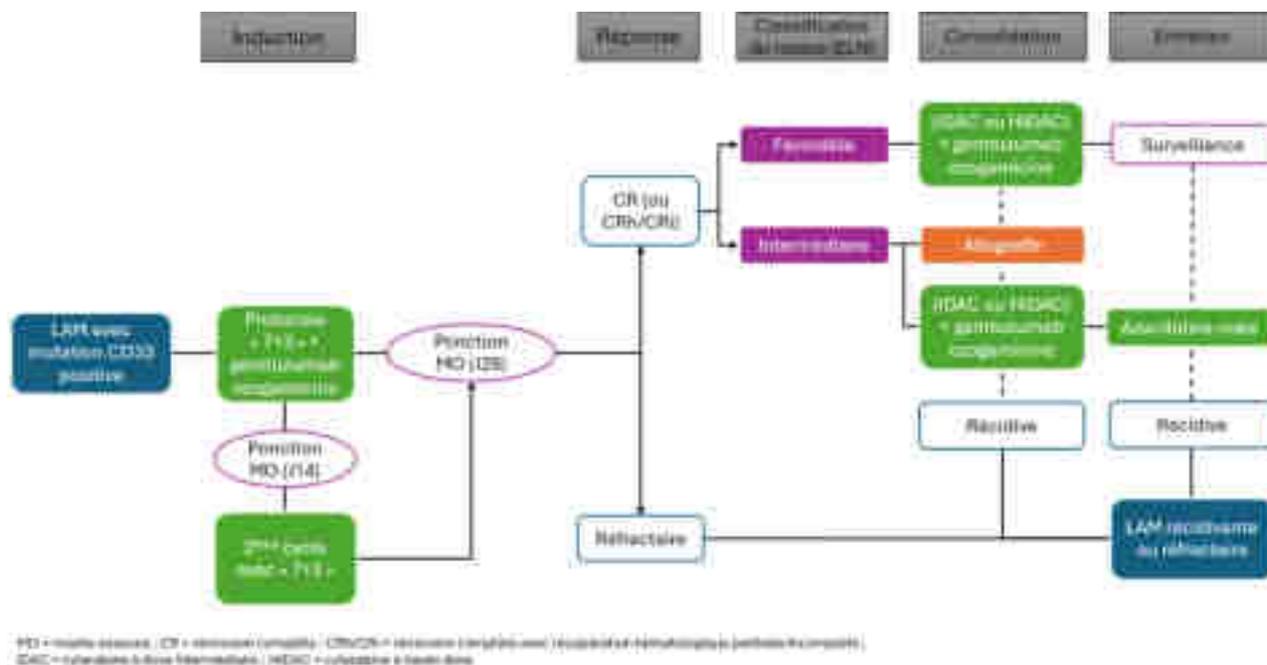


Figure 15 : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une LAM avec mutation CD33+ positive

#### 4. Patient candidat à un traitement intensif – Leucémie aiguë promyélocytaire

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), correspondant au sous-type M3 de la classification FAB, requiert une prise en charge spécifique en raison de ses caractéristiques biologiques et de sa présentation clinique particulière. Elle est fréquemment associée à une translocation génétique entre les chromosomes 15 et 17, entraînant la fusion des gènes PML et RAR $\alpha$ .<sup>57</sup> Cette anomalie provoque un blocage de la différenciation des promyélocytes, précurseurs des globules blancs. Cette mutation bloque la différenciation cellulaire des promyélocytes, provoquant une accumulation de cellules immatures et entraînant un risque élevé de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une complication hémorragique sévère qui peut être fatale si elle n'est pas traitée rapidement.<sup>1</sup>

Le traitement d'induction de la LAM3 repose sur une combinaison ciblée de thérapies pour induire la différenciation des promyélocytes en cellules matures. L'acide tout-trans rétinolique (ATRA) est un élément clé de ce traitement. En se liant au récepteur RAR $\alpha$ , il lève le blocage de différenciation des promyélocytes et favorise leur maturation en cellules sanguines normales, limitant ainsi la prolifération des cellules leucémiques.<sup>57</sup> Utilisé en complément, le trioxys d'arsenic (TRISENOX®) agit spécifiquement contre les cellules promyélocyaires en induisant leur apoptose (mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'effet de l'ATRA et aide à stabiliser la rémission.<sup>58</sup> Dans certaines situations, une chimiothérapie à base d'anthracyclines, comme l'idarubicine ou la daunorubicine, est ajoutée au traitement par ATRA et arsenic. Bien que cette chimiothérapie soit moins systématique pour la LAM3 que pour d'autres sous-types de LAM, elle est parfois employée selon le profil du patient et la gravité de la maladie.<sup>59</sup>

En phase de consolidation de la LAM3, l'association ATRA et trioxyde d'arsenic (ATO) est maintenue pendant plusieurs mois pour renforcer la rémission et éliminer les cellules leucémiques résiduelles. Ce traitement prolonge l'action de différenciation et d'apoptose cellulaire initiée en induction, réduisant ainsi le risque de rechute. Dans les cas de LAP à faible risque, l'association ATRA-ATO seule suffit généralement pour maintenir une rémission complète durable.<sup>59</sup> Chez les patients à haut risque ou présentant des caractéristiques génétiques défavorables, une chimiothérapie de consolidation peut être ajoutée, renforçant l'effet de l'ATRA et de l'ATO pour une réduction accrue de la charge leucémique résiduelle. Enfin, dans certains cas de patients à très haut risque, une allogreffe est proposée pour augmenter les chances de guérison complète et réduire davantage les probabilités de rechute.<sup>58</sup>

Bien que moins courante aujourd'hui, la phase d'entretien est parfois conseillée pour les patients présentant un risque élevé de rechute après la consolidation. Elle consiste généralement en de l'ATRA associée à une chimiothérapie à faible dose, incluant le 6-mercaptopurine et le méthotrexate.<sup>58</sup> [Figure 16]

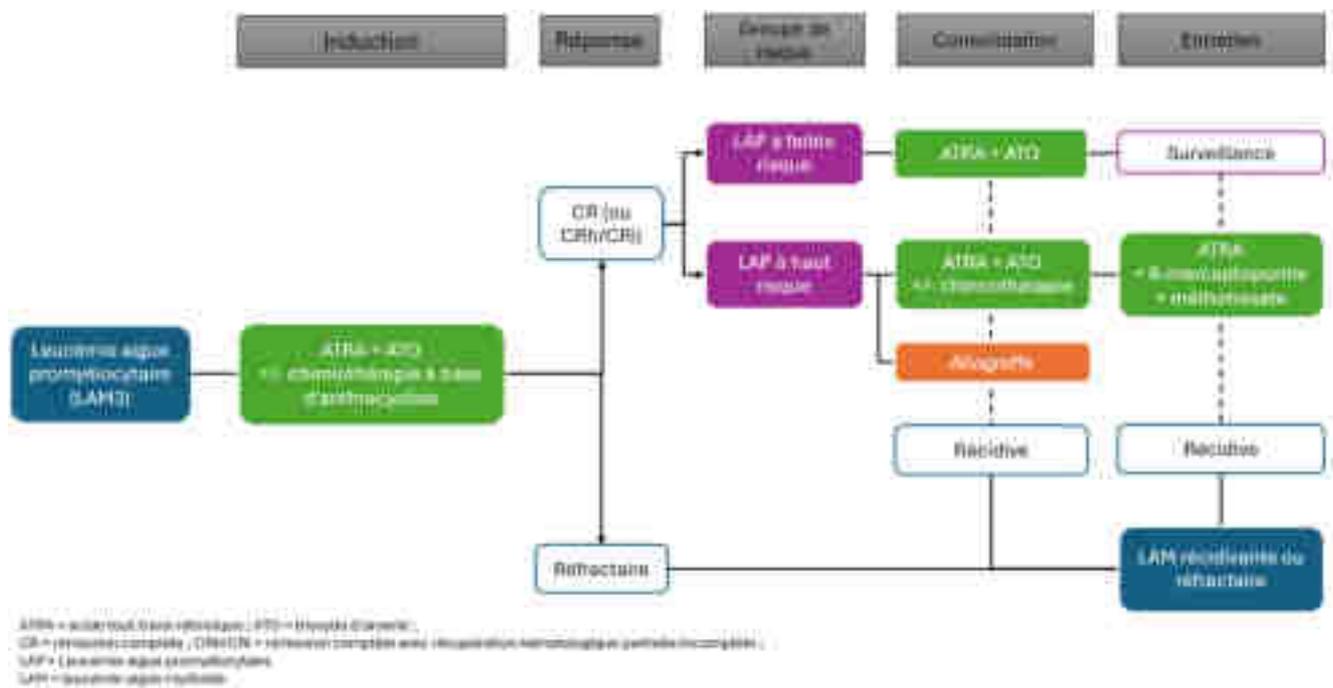


Figure 16 : : Prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire<sup>59</sup>

Le pronostic de la leucémie aiguë promyélocytaire s'est considérablement amélioré ces dernières années, grâce à l'introduction de l'ATRA et du trioxyde d'arsenic. Une rémission complète est atteinte dans environ 80 à 90 % des cas, et la survie à long terme devient de plus en plus fréquente.<sup>59</sup> Cependant, des rechutes peuvent survenir, ce qui explique la nécessité d'une prise en charge rapide de ce sous-type de LAM.

## 5. Patient candidat à un traitement intensif – LAM récidivante ou réfractaire

La prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire aux traitements est particulièrement complexe et nécessite une approche personnalisée, adaptée aux caractéristiques cliniques et génétiques du patient.

Pour les patients présentant une mutation FLT3, le giltéritinib (XOSPATA®) est devenu une option thérapeutique de référence. Il a démontré une amélioration significative de la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards. Ce traitement est recommandé pour les patients ayant rechuté après un traitement initial ou dont la maladie est réfractaire à la chimiothérapie.<sup>60</sup>

Chez les patients avec des mutations IDH1 ou IDH2, l'utilisation d'inhibiteurs ciblés comme l'ivosidénib ou l'enasidénib a montré des résultats favorables en tant que thérapies de rattrapage. Ces agents inhibent la prolifération des cellules leucémiques mutées, et leur utilisation est particulièrement appropriée en cas de rechute ou de résistance aux traitements antérieurs.<sup>53</sup>

Pour les patients éligibles, la greffe de cellules souches allogéniques reste la meilleure option à long terme, offrant des chances accrues de survie prolongée.<sup>25</sup> Toutefois, pour les patients plus âgés ou présentant des comorbidités, des traitements moins intensifs comme les agents hypométhylants (azacitidine ou décitabine), souvent combinés avec le venetoclax, sont privilégiés pour contrôler la maladie tout en minimisant la toxicité.<sup>53</sup>

Enfin, dans certains cas, une seconde greffe allogénique peut être envisagée chez les patients en rémission après une première greffe.<sup>53</sup> De plus, pour les patients dont les traitements standards échouent, l'inclusion dans des essais cliniques proposant des thérapies expérimentales est vivement recommandée. Cela permet d'explorer de nouvelles options thérapeutiques pour les formes de LAM particulièrement difficiles à traiter.<sup>25</sup>

## 6. Patient non-candidat à un traitement intensif

Pour les patients atteints de LAM qui sont trop âgés ou non éligibles à un traitement intensif en raison de comorbidités ou d'un état général fragile, une prise en charge thérapeutique adaptée et moins agressive est privilégiée. Ces patients ne peuvent souvent pas tolérer les protocoles de chimiothérapie intensive tels que le schéma « 7 + 3 », ce qui nécessite l'adoption de stratégies alternatives visant à maximiser les chances de rémission tout en minimisant les effets secondaires.<sup>1</sup>

La première option de traitement repose généralement sur les agents hypométhylants, comme l'azacitidine ou la décitabine. Ces traitements, moins toxiques que la chimiothérapie intensive, permettent de stabiliser la maladie en ciblant les cellules leucémiques tout en étant mieux tolérés. Administrés sur plusieurs cycles, ces agents sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou

apparition d'effets indésirables importants. Ils peuvent induire des rémissions partielles ou complètes chez certains patients, bien que la durée de la réponse varie.<sup>53</sup>

Une autre stratégie consiste à associer ces agents hypométhylants à des traitements innovants, comme le venetoclax (VENCLYXTO®), un inhibiteur de BCL-2.<sup>49</sup> Cette combinaison a montré des résultats prometteurs dans des études récentes, avec une amélioration des taux de réponse chez les patients inéligibles à la chimiothérapie intensive. Le venetoclax, en association avec l'azacitidine ou la décitabine, s'est imposé comme une option thérapeutique privilégiée pour ces patients, offrant une efficacité accrue tout en restant bien toléré.<sup>25</sup>

Si les agents hypométhylants deviennent inefficaces ou si la maladie progresse, la cytarabine à faible dose peut être envisagée comme alternative. Bien que cette approche soit généralement moins efficace que les traitements plus récents, elle peut fournir un contrôle temporaire de la maladie chez les patients les plus fragiles pour lesquels d'autres options ne sont plus envisageables.<sup>53</sup>

Enfin, dans certaines situations, un traitement purement palliatif peut être mis en place. Ce type de prise en charge vise à gérer les symptômes, prévenir les complications infectieuses, organiser les transfusions sanguines et améliorer la qualité de vie des patients en phase avancée de la maladie.<sup>25</sup>

### C. Allogreffe

La greffe allogénique de CSH est une option thérapeutique essentielle pour les patients atteints de LAM, en particulier ceux qui présentent un risque élevé de rechute après une chimiothérapie.<sup>53</sup> Ce type de greffe consiste à remplacer la moelle osseuse malade du patient par des cellules souches provenant d'un donneur compatible. L'objectif est de rétablir la production normale de cellules sanguines tout en introduisant un nouveau système immunitaire capable de combattre les cellules leucémiques restantes.<sup>61</sup>

Le processus de greffe **[Figure 17]** commence par la recherche d'un donneur compatible, ce qui se fait par le biais d'un typage HLA pour garantir une compatibilité suffisante entre le donneur et le receveur. Idéalement, les donneurs sont des frères ou sœurs du patient. Cependant, seul un quart des patients possède un donneur de ce type dans leur fratrie ; on a donc souvent recours à des donneurs plus ou moins compatibles appartenant à la famille ou à des donneurs extérieurs à la famille (identifiés à partir de registres internationaux).<sup>62</sup> Une fois le donneur identifié, les cellules souches peuvent être prélevées de sa moelle osseuse, de son sang périphérique ou encore du sang du cordon ombilical.<sup>53</sup> Avant la greffe, le patient reçoit une chimiothérapie ou une radiothérapie à haute dose pour détruire les cellules leucémiques dans la moelle osseuse. Ce traitement, appelé conditionnement, sert à préparer le corps à recevoir les cellules souches du donneur et à réduire le risque de rejet de la greffe. Après le conditionnement, les cellules souches du donneur sont injectées dans le corps du patient, où elles vont migrer vers la moelle osseuse et commencer à produire de nouvelles cellules sanguines.<sup>25</sup>

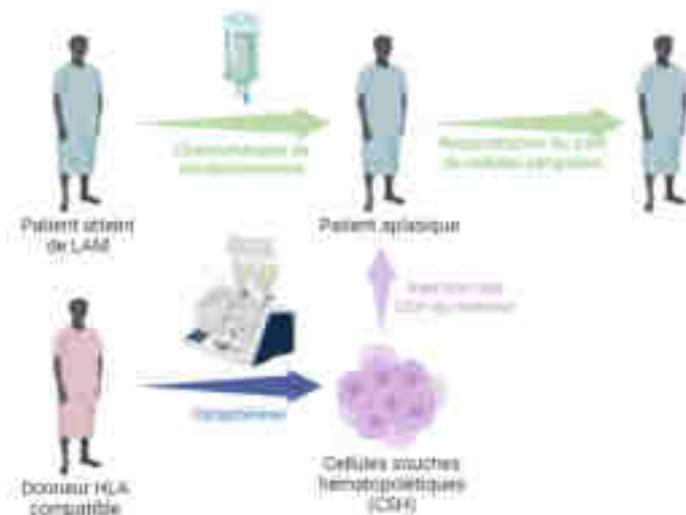


Figure 17 : Etapes d'une allogreffe<sup>63</sup>

Un avantage majeur de la greffe allogénique réside dans l'effet greffon contre la leucémie (GVL). Ce phénomène se produit lorsque les cellules immunitaires du donneur reconnaissent et attaquent les cellules cancéreuses restantes dans l'organisme du patient. L'effet GVL est crucial pour réduire le risque de rechute.<sup>61</sup> Cependant, la greffe allogénique comporte aussi des risques, le plus grave étant la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Si cette dernière se produit, les cellules immunitaires du donneur attaquent les tissus sains du receveur, ce qui peut entraîner des complications graves affectant la peau, le foie ou les intestins. Les immunosuppresseurs sont souvent utilisés pour atténuer cette réaction, mais la gestion de la GVH reste l'un des principaux défis après une greffe.<sup>53</sup>

L'allogreffe est généralement recommandée pour les patients atteints de LAM qui présentent un risque élevé de rechute, en particulier ceux qui ont des anomalies cytogénétiques défavorables ou une maladie résiduelle détectée après le traitement initial. Elle est souvent recommandée dès la première rémission complète (CR1) lorsque la probabilité de rechute est élevée, ou lors d'une rechute précoce. De même, pour les patients en seconde rémission (CR2) après une rechute, l'allogreffe offre une option thérapeutique avec de meilleures chances de succès à long terme.<sup>64</sup>

Le succès d'une allogreffe pour les patients atteints de LAM dépend de plusieurs facteurs, tels que l'âge du patient, son état de santé général, le type de donneur (donneur apparenté ou non) et le stade de la maladie au moment de la greffe.<sup>25</sup> Chez les patients en première rémission complète (CR1), les chances de survie à long terme peuvent atteindre 50 à 60%. En revanche, pour ceux qui rechutent ou qui ne sont pas en rémission avant la greffe, ces taux diminuent à environ 30-40%. De plus, la rechute post-transplantation demeure un défi majeur, avec un taux de récurrence estimé entre 35 et 45%.<sup>61</sup>

D'autres options incluent l'autogreffe, où les propres cellules souches du patient sont utilisées. Toutefois, cette option est rarement privilégiée dans le traitement de la LAM car elle ne bénéficie pas de l'effet GVL et présente le risque de réinjecter des cellules cancéreuses au patient. L'autogreffe est plus courante pour d'autres types de cancers comme les lymphomes, bien qu'elle puisse être envisagée dans certains

cas spécifiques de LAM si l'allogreffe n'est pas possible.<sup>65</sup> Enfin, la minigreffe, ou allogreffe à intensité réduite, est une variante qui s'adresse aux patients plus âgés ou en mauvaise condition physique.<sup>66</sup> Elle utilise des doses réduites de chimiothérapie avant la greffe, permettant ainsi de limiter la toxicité tout en profitant de l'effet GVL. Cette option permet un remplacement progressif des cellules souches du receveur par celles du donneur, tout en réduisant les risques de complications graves.<sup>53</sup>

#### D. Thérapie par les cellules CAR-T

Les thérapies conventionnelles pour la LAM, comme la chimiothérapie et les allogreffes, montrent des taux de rechute élevés, en particulier pour les patients à haut risque. En effet, environ 40% à 50% des patients en rémission de la LAM finissent par rechuter.<sup>67</sup> Cette situation incite à explorer de nouvelles thérapies, telles que les cellules CAR-T, qui présentent un potentiel pour une réponse durable et ciblée sans la toxicité massive associée aux traitements existants.

Les cellules CAR-T sont une approche prometteuse en immunothérapie, notamment pour le traitement de cancers hématologiques comme la LAL. Cependant, leur utilisation dans le traitement de la LAM est encore en développement en raison des caractéristiques complexes de cette maladie.<sup>68</sup> La thérapie par cellules CAR-T repose sur un principe simple mais efficace : modifier génétiquement les cellules T d'un patient pour qu'elles puissent reconnaître et éliminer spécifiquement les cellules cancéreuses.<sup>69</sup>

Le récepteur chimérique qui est ajouté aux lymphocytes T se compose de trois parties principales **[Figure 18]** : une partie extracellulaire qui reconnaît un antigène spécifique sur les cellules cancéreuses, une partie transmembranaire qui ancre le récepteur à la surface de la cellule T, et une partie intracellulaire qui déclenche l'activation des cellules T une fois que l'antigène cible est détecté.<sup>70</sup>

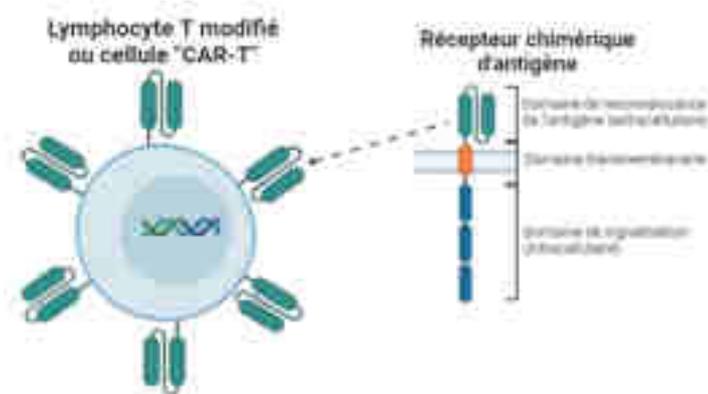


Figure 18 : Structure d'un récepteur chimérique d'antigène (CAR)<sup>71</sup>

Cette thérapie par les « CAR-T cells » comporte plusieurs étapes clés **[Figure 19]** :

1. Collecte des lymphocytes T : Tout commence par une leucaphérèse, une procédure qui permet de prélever les lymphocytes T du sang du patient. Ces cellules sont essentielles, car elles vont être modifiées en cellules CAR-T capables de reconnaître les cellules cancéreuses. Une fois les lymphocytes T extraits, elles sont envoyées dans un laboratoire spécialisé pour leur modification.<sup>69</sup>

2. Modification génétique : Cette étape commence par l'introduction du gène codant pour le récepteur chimérique des antigènes (CAR) dans le génome des cellules T. Ce récepteur CAR est conçu pour reconnaître des antigènes spécifiques à la surface des cellules tumorales. Ce processus se fait généralement à l'aide de vecteurs viraux, comme les lentivirus ou les rétrovirus. Dans le cadre d'une LAM, les antigènes les plus souvent ciblés sont CD33, CD123 et CLL-1, mais leur variabilité pose un défi dans l'identification d'une cible universelle.<sup>67</sup> Cette modification permettra aux lymphocytes T de reconnaître les cellules cancéreuses et de les attaquer de manière spécifique une fois l'antigène cible reconnu.
3. Expansion des cellules : Après la modification génétique, les lymphocytes T sont cultivés en laboratoire dans un environnement contrôlé afin de se multiplier. Ce processus d'expansion prend généralement quelques semaines et est une phase cruciale, car elle permet d'obtenir une quantité suffisante de cellules CAR-T pour le traitement.<sup>69</sup>
4. Chimiothérapie pré-réinjection : Le patient reçoit une chimiothérapie afin de diminuer temporairement son nombre de lymphocytes T endogènes, ce qui permettra aux cellules CAR-T de se propager plus facilement dans l'organisme lorsqu'elles lui seront réinjectées. Ce traitement affaiblit temporairement le système immunitaire, entraînant parfois des effets secondaires qui peuvent nécessiter une hospitalisation.<sup>72</sup>
5. Réinjection au patient : Une fois prêtes, les lymphocytes modifiés sont réinjectés au patient par une perfusion intraveineuse. À ce stade, les cellules CAR-T modifiées circulent dans le corps, à la recherche des cellules cancéreuses exprimant l'antigène cible. Un suivi hospitalier d'environ deux semaines est généralement requis après le traitement afin de surveiller et de gérer rapidement les effets secondaires précoces liés à la thérapie.<sup>72</sup>
6. Attaque des cellules cancéreuses : Lorsqu'elles détectent l'antigène cible, les cellules CAR-T s'y lient et déclenchent une réponse immunitaire agressive en libérant des protéines toxiques qui perforent la membrane des cellules cancéreuses et entraînent la mort de ces cellules.<sup>69</sup> Ce processus déclenche également une cascade immunitaire, stimulant d'autres cellules du système immunitaire à attaquer la tumeur. Cependant, cette forte activation immunitaire peut également entraîner des effets secondaires importants qui doivent être rapidement pris en charge.<sup>70</sup>

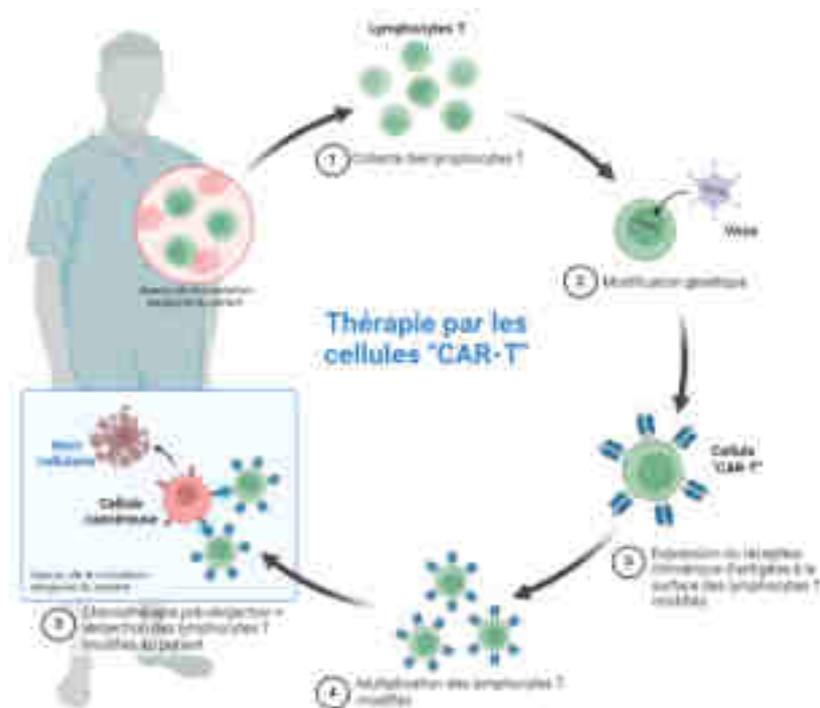


Figure 19 : Etapes clés de la thérapie par les cellules CAR-T<sup>69</sup>

Un des principaux défis de cette thérapie réside dans la gestion des effets secondaires, notamment le syndrome de libération des cytokines (CRS).<sup>69</sup> Ce syndrome survient lorsque les cellules CAR-T activent massivement le système immunitaire en libérant des cytokines, provoquant des symptômes graves tels que fièvre, chute de tension, et dans certains cas, insuffisance respiratoire. Dans les cas sévères, ce syndrome peut être fatal. Pour contrer ces effets, des médicaments comme le tocilizumab (ROACTEMRA<sup>®</sup>) sont utilisés pour bloquer l'action de certaines cytokines, comme l'IL-6, et atténuer ainsi les symptômes inflammatoires.<sup>73</sup> Un autre effet secondaire fréquent est la neurotoxicité, qui se manifeste par des troubles cognitifs, des convulsions, et dans les cas les plus graves, un coma. Les stéroïdes, comme la dexaméthasone, sont souvent utilisés pour traiter cette complication.<sup>73</sup>

### E. Thérapies ciblées utilisées dans les LAM

Les approches thérapeutiques traditionnelles, comme la chimiothérapie intensive, montrent leurs limites face à l'évolution des connaissances sur la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les avancées en recherche permettent désormais de cibler les anomalies moléculaires spécifiques de chaque patient, ouvrant ainsi la voie aux thérapies ciblées, qui redéfinissent progressivement la prise en charge de cette pathologie.

#### 1. Les inhibiteurs de BCL-2

L'introduction de molécules comme le vénétoclax représente une avancée majeure dans le traitement de la LAM. En agissant de manière ciblée, ce traitement offre une alternative prometteuse en améliorant la réponse thérapeutique et en augmentant les chances de survie.

Le venetoclax (VENCLYXTO<sup>®</sup>) est un inhibiteur de la protéine BCL-2, une protéine anti-apoptotique qui aide les cellules leucémiques à éviter la mort cellulaire programmée. En bloquant BCL-2, le

venetoclax induit l'apoptose des cellules cancéreuses, en particulier des cellules souches leucémiques, qui sont souvent résistantes à la chimiothérapie conventionnelle.<sup>74</sup>

Par ailleurs, de nombreuses associations avec le vénétoclax ont été étudiées. Parmi elles, nous pouvons citer celle de l'azacitidine-vénétoclax qui représente une avancée thérapeutique majeure pour les patients atteints de LAM, en particulier ceux qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie intensive. L'azacitidine (VIDAZA®) est un agent hypométhylant qui agit en inhibant l'ADN méthyltransférase, une enzyme impliquée dans la méthylation de l'ADN. En réduisant la méthylation de l'ADN, elle permet la réactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui freine la prolifération des cellules leucémiques.<sup>75</sup> Cette bithérapie qui associe l'azacitidine et le vénétoclax s'avère d'autant plus précieuse qu'elle permet d'améliorer de manière significative la survie globale et les taux de rémission par rapport à l'azacitidine seule.<sup>74</sup> En effet, dans l'étude VIALE-A, les patients traités par cette combinaison ont bénéficié d'une survie médiane prolongée, atteignant 14,7 mois contre 9,6 mois pour ceux recevant uniquement l'azacitidine, soit un gain notable de 5,1 mois.<sup>76</sup> [Figure 20] De surcroît, le taux de rémission complète composite a atteint 65 % chez les patients sous bithérapie, comparativement à seulement 25 % dans le groupe placebo. Outre l'amélioration des résultats en termes de survie et de rémission, cette combinaison favorise une meilleure restauration de l'hématopoïèse, réduisant ainsi la dépendance aux transfusions sanguines et contribuant à une amélioration tangible de la qualité de vie des patients.<sup>76</sup>

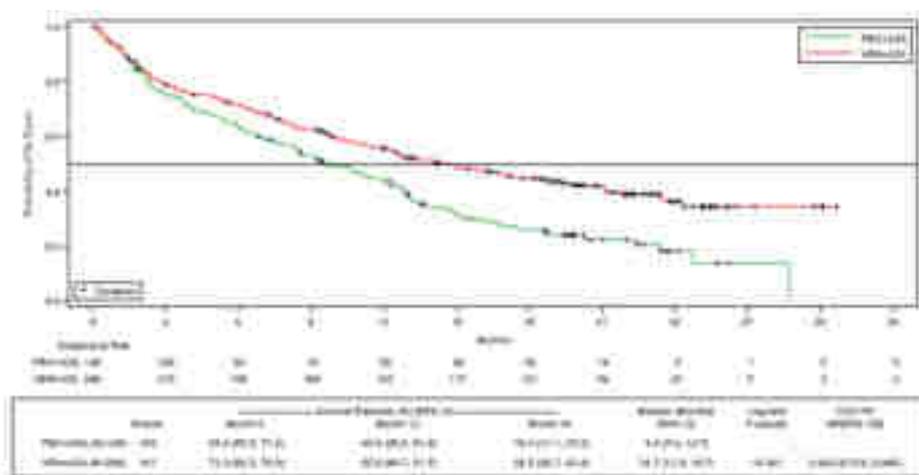


Figure 20 : Survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans l'étude VIALE-A<sup>76</sup>

Ensuite, pour citer une autre thérapie assez prometteuse, il y aurait l'association du venetoclax et de l'azacitidine avec des inhibiteurs de FLT3 (tels que le giltéritinib, le sorafénib ou la midostaurine) qui se distingue. Cette combinaison est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques pour son efficacité chez les patients présentant des mutations FLT3, notamment dans des schémas de triple thérapie pour les patients nouvellement diagnostiqués ou réfractaires.<sup>77</sup> Une étude réalisée sur 25 patients (12 nouvellement diagnostiqués et 13 en rechute ou réfractaires) montre des résultats encourageants, avec des taux élevés de réponse complète composite (CRc), atteignant jusqu'à 92 % chez les patients nouvellement diagnostiqués et 62 % chez ceux en rechute ou réfractaires. Les principaux effets

secondaires incluent une neutropénie fébrile (40 %) et des infections graves (36 %), bien que la tolérance générale soit jugée satisfaisante, avec une mortalité à 60 jours de 0 % chez les patients nouvellement diagnostiqués et de 7 % chez ceux en rechute.<sup>78</sup> Ces études indiquent que ces associations pourraient offrir une option thérapeutique puissante, en particulier pour les patients âgés ou non éligibles à une chimiothérapie intensive.<sup>79</sup>

## 2. Les inhibiteurs d'IDH1 et IDH2

Les mutations des enzymes isocitrate déshydrogénase 1 et 2 (IDH1/2) représentent environ 20 % des anomalies génétiques observées dans les nouveaux cas de LAM. Étant donné leur fréquence élevée et l'activation enzymatique qu'elles provoquent, cela a encouragé l'élaboration de thérapies ciblées adaptées à cette nécessité thérapeutique.<sup>80</sup>

Les inhibiteurs d'IDH1 et d'IDH2, tels que l'ivosidénib et l'énasidénib, sont des thérapies ciblées développées pour traiter la LAM présentant des mutations spécifiques de ces enzymes. Ces mutations provoquent une accumulation de l'oncométabolite 2-hydroxyglutarate, qui bloque la différenciation cellulaire et favorise le développement de cellules leucémiques. En réduisant la production de 2-hydroxyglutarate, les inhibiteurs comme l'ivosidénib (ciblant spécifiquement IDH1) et l'énasidénib (ciblant spécifiquement IDH2) permettent aux cellules leucémiques de reprendre leur différenciation, ralentissant ainsi la progression de la maladie. **[Figure 21]**

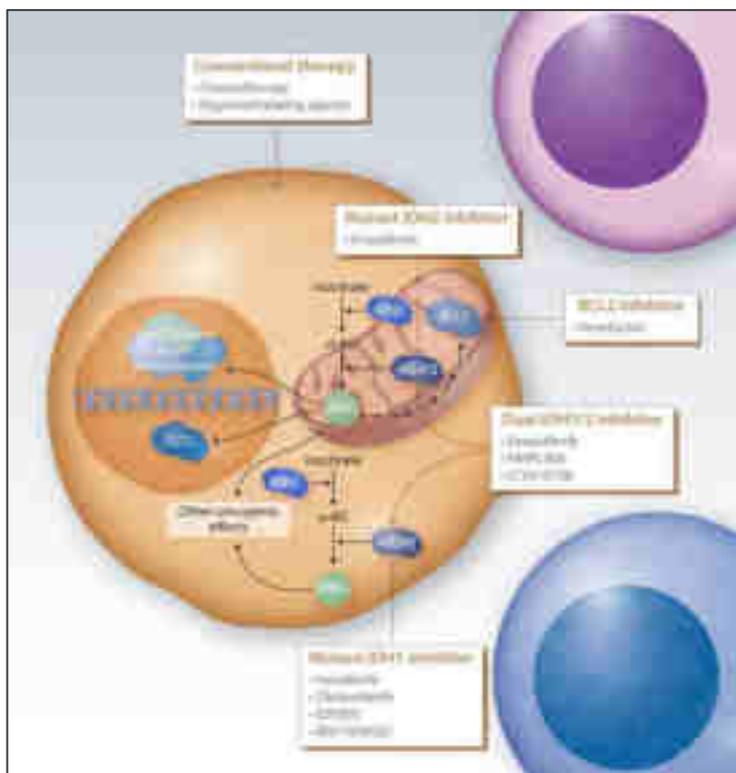


Figure 21 : Stratégies pour cibler la LAM avec mutation IDH1/2<sup>80</sup>

L'association ivosidénib et azacitidine a montré des résultats prometteurs dans l'étude AGILE (essai de phase 3)<sup>81</sup>, réalisée chez des patients atteints de LAM non éligibles à une chimiothérapie intensive. Au

cours de cette étude, il a été observé une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) et de la survie globale (OS) pour l'association ivosidénib-azacitidine par rapport à l'azacitidine seule. En effet, d'après la figure 22a ci-dessous, la survie sans progression médiane est prolongée, avec un ratio de risque de 0,33, indiquant une réduction du risque de progression ou de décès. De plus, d'après la figure 22b ci-dessous, la survie globale médiane atteint 24 mois pour l'association, contre 7,9 mois pour l'azacitidine seule (avec un *hazard ratio* de 0,44). [Figure 22]

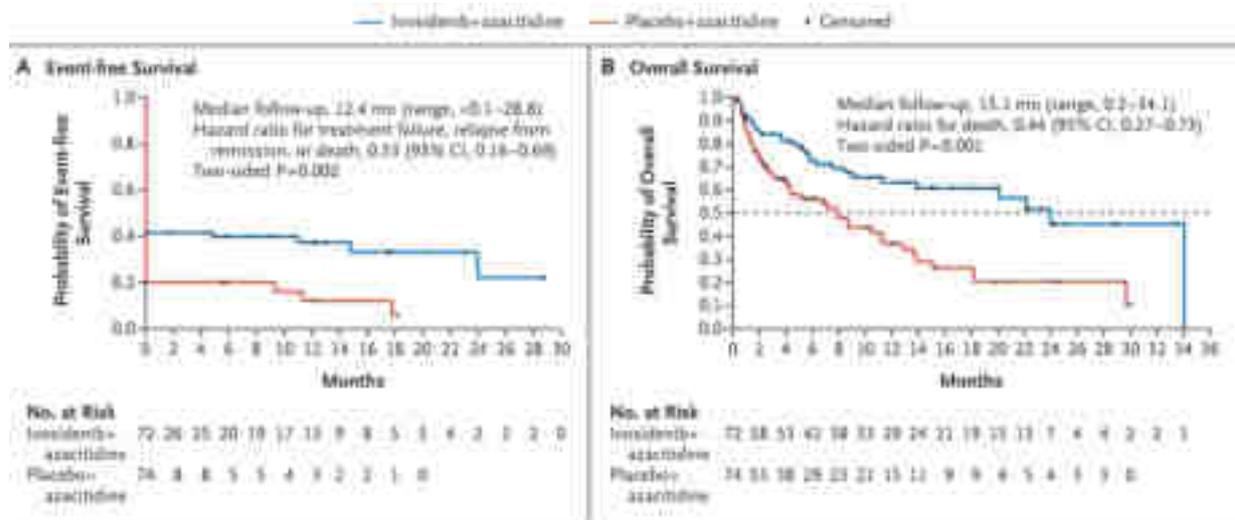


Figure 22 : Survie sans progression et survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans l'étude AGILE<sup>81</sup>

Ainsi, cette étude montre que l'association azacitidine-ivosidénib est une option thérapeutique très prometteuse pour améliorer nettement le pronostic des patients atteints de LAM mutée IDH1.<sup>82</sup>

En revanche, l'énasidénib (IDHIFA<sup>®</sup>) a connu un parcours différent. Ce dernier a été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2017 pour le traitement de la LAM en rechute ou réfractaire chez les patients présentant une mutation IDH2.<sup>83</sup> Cependant, l'énasidénib a montré des résultats mitigés en Europe, en raison des données de survie décevantes de l'étude de phase 3 IDHENTIFY, qui n'a pas atteint son objectif principal d'augmentation de la survie globale par rapport aux traitements standards de soutien.<sup>84</sup> En conséquence, son autorisation de mise sur le marché en Europe a été refusée, et il a été retiré du marché européen.<sup>85</sup>

Malgré les résultats contrastés de l'énasidénib, les inhibiteurs d'IDH, notamment l'ivosidénib, démontrent un potentiel prometteur pour traiter les sous-types de LAM avec mutations IDH1 et IDH2. L'association de l'ivosidénib avec l'azacitidine pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients ayant une mutation IDH1, améliorant ainsi leurs résultats dans le contexte de la LAM. Ces thérapies ciblées continuent d'offrir des options personnalisées, répondant aux mutations spécifiques des patients, un développement essentiel dans la prise en charge de la LAM.

### 3. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Le récepteur FLT3 est surexprimé dans 80 % des cas de LAM et muté dans 30 % des cas. De telles anomalies ont conduit au développement de thérapies ciblées utilisant des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), renforçant les options thérapeutiques disponibles pour la prise en charge des LAM.<sup>86</sup>

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des molécules ciblant les enzymes tyrosine kinases, qui sont essentielles à la signalisation cellulaire en catalysant la phosphorylation des résidus tyrosine sur certaines protéines. Ces enzymes participent à la régulation de nombreux processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation cellulaire, et l'apoptose.<sup>87</sup> Les ITK agissent en bloquant l'activité catalytique des tyrosine kinases via la liaison au site de fixation de l'ATP, empêchant la phosphorylation des protéines cibles et perturbant ainsi les voies de signalisation cellulaire impliquées dans la croissance tumorale.<sup>88</sup>

Dans la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés pour la prise en charge de LAM, il existe plusieurs thérapies ciblées :

- La midostaurine (RYDAPT<sup>®</sup>), un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cible, agit en bloquant l'activité de la tyrosine kinase FLT3 qui, lorsqu'elle est mutée, favorise la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques. Cette molécule inhibe les deux principales mutations FLT3 (ITD et TKD), ce qui en fait une thérapie efficace pour les patients porteurs de ces mutations.<sup>25</sup> La midostaurine interfère avec la signalisation intracellulaire en bloquant les voies PI3K/AKT et RAS/RAF/ERK, ce qui empêche la croissance des cellules cancéreuses et induit leur apoptose.<sup>77</sup> Cette molécule augmente les chances de rémission complète en association avec la chimiothérapie d'induction standard (protocole « 7 + 3 »). On l'emploie non seulement lors de l'induction, mais aussi lors de la consolidation afin de prévenir le risque de rechutes.<sup>53</sup>
- Le quizartinib (VANFLYTA<sup>®</sup>) et le giltéritinib (XOSPATA<sup>®</sup>) sont des ITK de seconde génération qui ciblent spécifiquement la mutation de type FLT3-ITD, une mutation particulièrement agressive. Contrairement à la midostaurine, ces molécules sont plus sélectives et puissantes contre FLT3, et elles ont montré des taux de réponse plus élevés chez les patients réfractaires ou en rechute.<sup>60</sup> Le giltéritinib, par exemple, bloque la phosphorylation des protéines FLT3, réduisant ainsi la prolifération et induisant l'apoptose des cellules leucémiques.<sup>77</sup>

De nombreuses combinaisons avec les médicaments précédemment mentionnés font l'objet de tests dans plusieurs essais cliniques afin d'évaluer leur efficacité à long terme. Ces approches pourraient constituer une avancée majeure dans le traitement de LAM pour les patients porteurs de mutations FLT3, étant donné qu'ils ne disposent souvent que de peu d'options avec les thérapies traditionnelles.<sup>79</sup> **[Figure 23]**

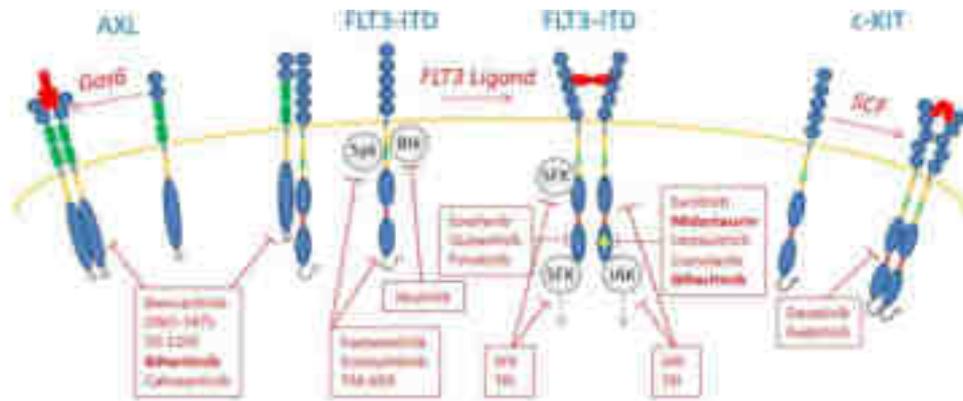


Figure 23 : Cibles potentielles des ITK dans la prise en charge d'une LAM<sup>89</sup>

Malgré leur efficacité, la résistance aux ITK est un problème courant dans la LAM. Cette résistance peut être causée par des mutations secondaires dans le gène FLT3, activant des voies de contournement comme RAS, ou par l'activation de mécanismes extrinsèques impliquant des interactions cellule-cellule. En réponse à ce défi, la recherche se concentre sur le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques et sur des stratégies ciblant plusieurs voies simultanément.<sup>89</sup>

### III. Importance de l'épigénétique dans les leucémies

#### A. Généralités

##### 1. L'expression des gènes

Le génome humain représente l'ensemble de l'information génétique d'un individu, organisé en chromosomes constitués d'ADN.<sup>90</sup> L'ADN, une longue molécule hélicoïdale, est composé de deux brins enroulés en double hélice, formés d'unités de base appelées nucléotides. Chaque nucléotide est constitué d'un sucre (désoxyribose), d'un groupe phosphate et d'une base azotée parmi les quatre types suivants : adénine (A), thymine (T), cytosine (C) et guanine (G). Ces bases s'apparient de manière spécifique (A avec T, et C avec G), assurant la stabilité de la double hélice.<sup>91</sup>

L'ADN est organisé en structures compactes appelées chromosomes et l'humain en possède 23 paires (22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels). L'ADN contenu dans ces chromosomes s'enroule autour de protéines appelées histones, formant ainsi la chromatine, une structure condensée qui permet de compacter l'ADN dans le noyau cellulaire.<sup>92</sup> [Figure 24]

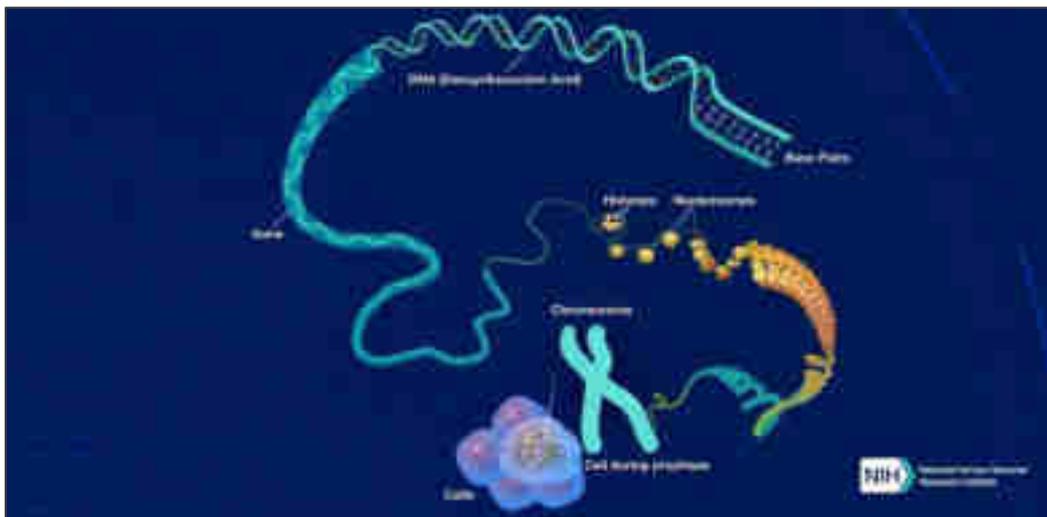


Figure 24 : Représentation des différentes structures du génome humain<sup>92</sup>

Ce repliement complexe joue un rôle crucial dans la régulation de l'accès aux gènes, car l'ADN doit être partiellement déroulé pour permettre le processus de transcription (processus de copie de l'ADN en ARN). La chromatine est essentielle pour la régulation de l'expression génique, en contrôlant la compaction ou le relâchement de certaines régions de l'ADN en fonction des besoins cellulaires.<sup>93</sup> Le maintien de l'intégrité génomique est crucial pour le bon fonctionnement cellulaire. Des mécanismes sophistiqués de réplication et de réparation de l'ADN sont mis en place pour assurer une copie fidèle du matériel génétique lors de la division cellulaire et corriger les erreurs induites par des facteurs externes ou des processus internes, préservant ainsi la stabilité du génome.<sup>94</sup>

Cependant, la manière dont un gène va s'exprimer ne dépend pas uniquement de sa séquence d'ADN. L'épigénétique joue un rôle central en modulant l'expression génique sans modifier la séquence d'ADN

elle-même. Elle inclut des modifications comme la méthylation et l'acétylation des histones, qui affectent la structure de la chromatine et, par conséquent, l'accessibilité des gènes aux facteurs de transcription.<sup>95</sup> Ces modifications épigénétiques permettent aux cellules d'ajuster l'expression génique en réponse à un stimulus environnemental ou à un besoin développemental spécifique, offrant ainsi une régulation fine et réversible des processus cellulaires. L'épigénétique constitue donc un mécanisme clé pour comprendre la régulation dynamique et contextuelle du génome, agissant en complément des mécanismes strictement génétiques.<sup>96</sup>

## 2. La régulation de l'expression des gènes

### a. Le rôle de la chromatine

La chromatine, constituée d'ADN associé à des protéines, principalement des histones, joue un rôle fondamental dans la compaction et l'organisation de l'ADN dans le noyau cellulaire.<sup>90</sup> Cette organisation influence directement la régulation transcriptionnelle. En effet, lorsque la chromatine est sous forme d'euchromatine, elle est moins compacte, permettant un accès facilité aux facteurs de transcription et à l'ADN polymérase, favorisant ainsi l'expression des gènes. À l'inverse, sous forme d'hétérochromatine, la chromatine est plus densément empaquetée, ce qui restreint l'accès aux éléments régulateurs et diminue l'expression des gènes. Ce remodelage dynamique de la chromatine est essentiel pour le contrôle spatio-temporel de l'expression génique.<sup>93</sup>

Par ailleurs, les histones jouent un rôle central dans l'organisation de la chromatine. Ces protéines structurales forment des complexes appelés nucléosomes, autour desquels l'ADN s'enroule, permettant ainsi la compaction du matériel génétique. Les histones peuvent subir des modifications post-traductionnelles telles que l'acétylation ou la méthylation, qui modulent la structure de la chromatine et influencent l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription.<sup>97</sup> **[Figure 25]** Par exemple, l'acétylation des histones est généralement associée à une chromatine relâchée et transcriptionnellement active, facilitant l'expression génique, tandis que la méthylation est liée à une chromatine plus condensée, réprimant l'expression des gènes.<sup>98</sup>

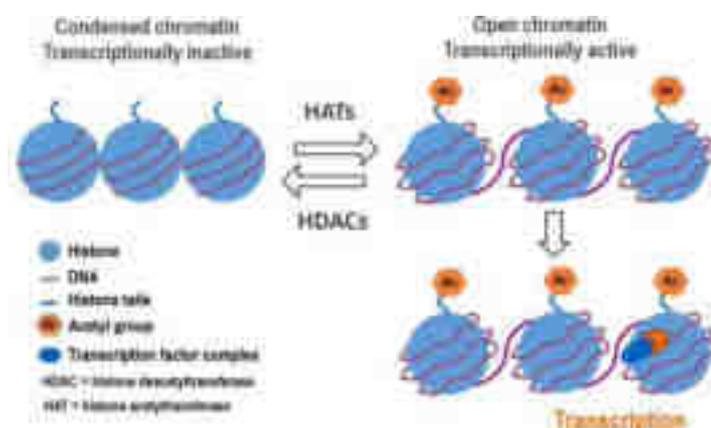


Figure 25 : Structure de l'euchromatine et de l'hétérochromatine<sup>98</sup>

### b. Les séquences codantes et non-codantes

Jusqu'à la fin du XXe siècle, la définition d'un gène était principalement liée à la notion de séquence codante. Un gène était alors considéré comme une région spécifique du génome (également nommée locus) contenant l'information nécessaire à la synthèse d'un polypeptide. Cependant, après le séquençage complet du génome humain au début du XXIe siècle, il est devenu évident pour les généticiens que cette conception était trop réductrice. En effet, chez les eucaryotes, les séquences codantes (ou exons) ne représentent qu'une infime partie du génome.<sup>90</sup> L'importance des régions non codantes (ou introns) du génome a alors été révélée. De nombreuses séquences d'ADN, bien qu'elles ne codent pas directement pour des protéines, jouent un rôle crucial dans la régulation de l'expression des gènes codant pour des polypeptides. Ces séquences, appelées séquences régulatrices, représentent environ 20 % du génome humain, soulignant ainsi leur rôle central dans la régulation génétique et le contrôle de l'expression des gènes.<sup>94</sup> [Figure 26]

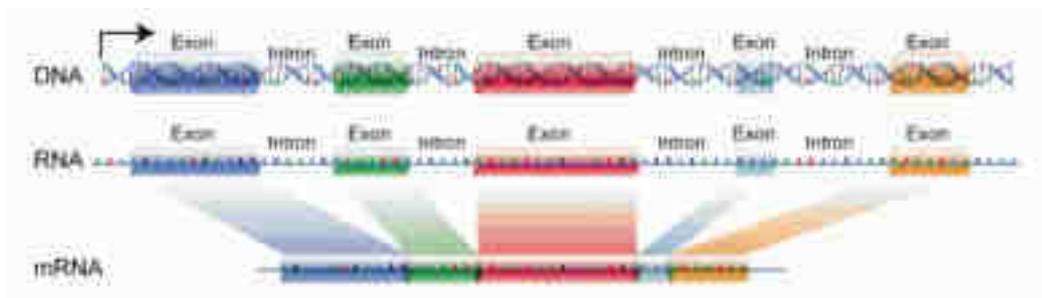


Figure 26 : Représentation schématique des séquences codantes (exons) et non-codantes (introns) de l'ADN<sup>99</sup>

Les séquences codantes de l'ADN sont celles qui portent les instructions nécessaires à la fabrication des protéines. Elles sont transcrites en ARN messager (ARNm) par l'ADN polymérase, et cet ARNm est ensuite traduit en protéines dans le cytoplasme cellulaire par l'ARN polymérase. Ces protéines, composées d'acides aminés, remplissent différentes fonctions dans l'organisme, comme le transport de molécules, la régulation des réactions biochimiques (enzymes), ou encore le soutien structurel. Chaque séquence codante est constituée de plusieurs codons, à savoir des triplets de bases nucléotidiques qui codent pour un acide aminé particulier. Par exemple, le codon AUG code pour la méthionine, qui est souvent le signal de départ de la traduction.<sup>100</sup>

Les séquences non-codantes, qui représentent la majeure partie du génome humain, ne sont pas traduites en protéines, mais elles remplissent des rôles régulateurs cruciaux. Ces régions incluent des promoteurs : des séquences situées en amont des gènes, qui déterminent l'endroit où l'ADN polymérase se lie pour initier la transcription. Elles incluent également des introns : des segments transcrits en ARN, mais qui sont retirés lors de l'épissage avant que l'ARNm ne soit traduit en protéine. Enfin, des éléments régulateurs distaux, tels que les *enhancers* (séquences amplificatrices) et les *silencers* (séquences répressives), permettent d'augmenter ou réduire l'expression des gènes. Les séquences non-codantes,

bien qu'elles ne produisent pas directement de protéines, orchestrent la manière dont les séquences codantes s'expriment dans des contextes spécifiques.<sup>101</sup>

Les facteurs de transcription sont des protéines régulatrices qui interagissent spécifiquement avec des séquences d'ADN non codantes pour moduler l'expression des gènes. Ils se lient à des régions régulatrices telles que les promoteurs, amplificateurs ou inactivateurs, où ils influencent l'activité de l'ADN polymérase, l'enzyme catalysant la transcription de l'ADN en ARN messager (ou ARNm). Ces facteurs de transcription peuvent exercer des rôles d'activateurs, en facilitant le recrutement de l'ADN polymérase sur le site de transcription, augmentant ainsi l'expression génique, ou de répresseurs, en inhibant l'accès à l'ADN et réduisant ainsi l'expression du gène.<sup>102</sup> Un facteur de transcription activé en réponse à un signal extracellulaire, tel qu'une hormone ou un facteur de croissance, peut se lier à des éléments régulateurs distaux comme les amplificateurs [Figure 27] pour stimuler la transcription de gènes spécifiques. Ces mécanismes permettent une réponse rapide et adaptée aux changements environnementaux ou physiologiques.<sup>103</sup>

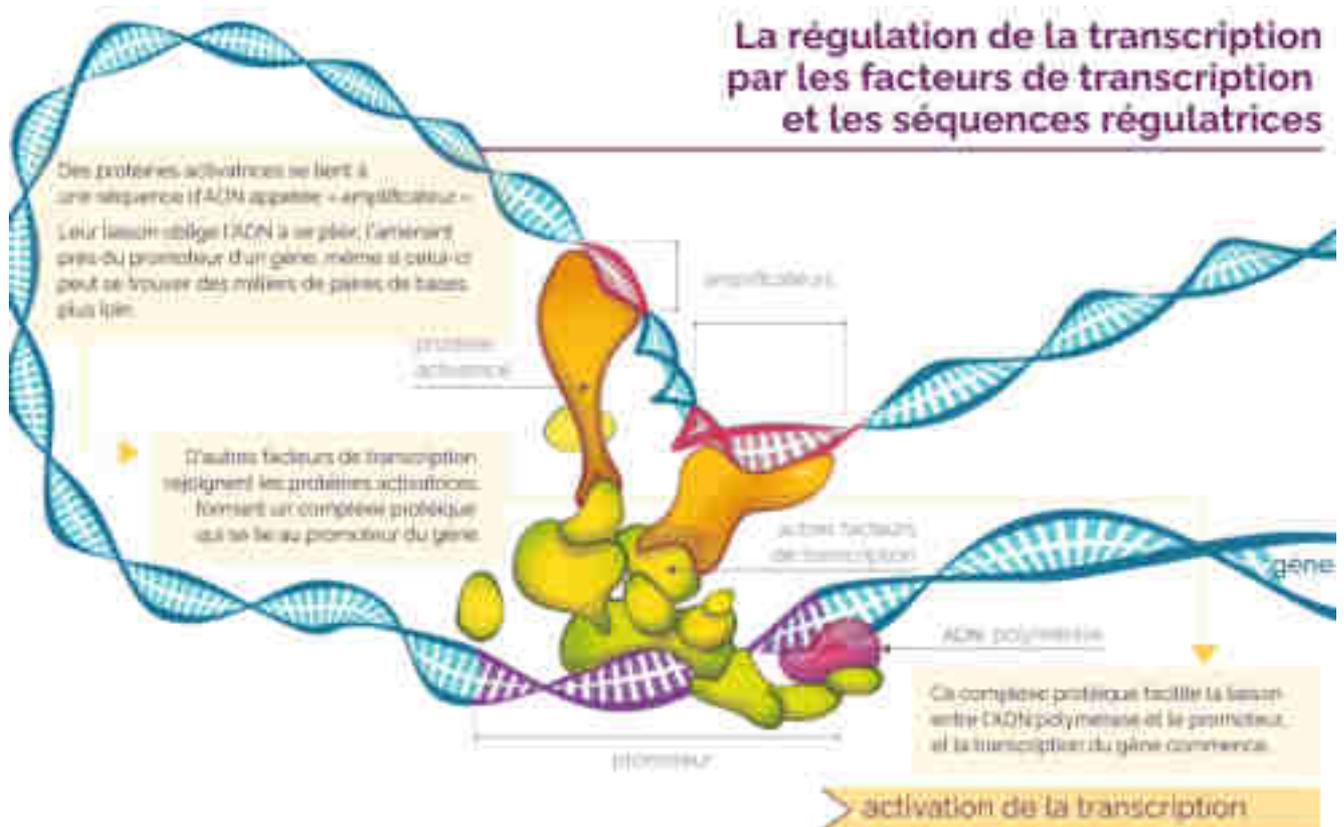


Figure 27 : Régulation de la transcription par les amplificateurs<sup>104</sup>

Les facteurs de transcription agissent souvent en formant des complexes multiprotéiques, intégrant plusieurs cofacteurs qui modulent leur fonction et permettent une régulation contextuelle fine de l'expression génétique. Ce processus de régulation transcriptionnelle est essentiel pour ajuster la production de protéines en réponse à divers signaux intracellulaires et extracellulaires.<sup>100</sup>

## B. Rôle et implication en cancérologie

L'épigénétique fait référence à l'ensemble des modifications réversibles de l'expression génique qui n'impliquent pas de changements dans la séquence de l'ADN. Contrairement aux mutations génétiques, qui modifient la structure de l'ADN, les modifications épigénétiques déterminent le moment, le lieu et le type de cellules dans lesquels les gènes sont activés ou désactivés.<sup>95</sup> Les principaux mécanismes épigénétiques incluent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et la régulation par des ARN non codants. Ces mécanismes jouent un rôle essentiel dans le développement normal et la régulation de nombreux processus biologiques, mais peuvent être dérégulés dans des pathologies comme le cancer.<sup>105</sup>

Dans le cas d'un cancer, les altérations épigénétiques perturbent l'expression de gènes clés impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la différenciation cellulaire. L'un des mécanismes les plus couramment observés est la méthylation aberrante des îlots CpG situés dans les régions promotrices des gènes suppresseurs de tumeurs. En temps normal, la méthylation de l'ADN permet d'inactiver certains gènes de manière contrôlée au cours du développement.<sup>105</sup> Cependant, dans les cellules cancéreuses, cette méthylation devient excessive et anormale, entraînant l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs tels que P16, MLH1, ou BRCA1. Cette inactivation favorise l'échappement aux mécanismes de contrôle du cycle cellulaire, contribuant ainsi à la prolifération et à la survie des cellules cancéreuses.<sup>106</sup>

Outre la méthylation de l'ADN, les modifications des histones représentent un autre mécanisme clé de régulation épigénétique dans le cadre d'un cancer. Des modifications chimiques, telles que l'acétylation ou la méthylation des histones, peuvent altérer la conformation de la chromatine et influencer l'accessibilité de certaines régions de l'ADN aux facteurs de transcription.<sup>107</sup> Par exemple, l'acétylation des histones provoque un resserrement de la chromatine, réduisant l'accès des facteurs de transcription aux gènes et réprimant ainsi l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui favorise le développement tumoral.<sup>105</sup>

L'avantage des modifications épigénétiques pour les cellules cancéreuses est qu'elles sont réversibles, ce qui permet aux cellules de s'adapter rapidement aux stress environnementaux sans subir de mutations permanentes.<sup>106</sup> Cependant, cette réversibilité ouvre aussi une voie thérapeutique potentielle. Des traitements épigénétiques ont été développés pour cibler ces altérations, notamment les inhibiteurs des ADN méthyltransférases (DNMT) et des histone désacétylases (HDAC), qui visent à réactiver les gènes suppresseurs de tumeurs et à restaurer les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire.<sup>105</sup>

### C. Importance de la protéine MLL

L'épigénétique occupe une place centrale non seulement dans le développement des cancers où des changements épigénétiques, liés à la protéine MLL, contribuent directement à la transformation maligne et à l'évolution de la maladie.<sup>108</sup>

#### 1. Structure et fonction endogène de MLL1

Le gène MLL1 (renommé KMT2A) code pour une protéine de type méthyltransférase. Cette dernière, nommée KMT2A ou MLL1, joue un rôle crucial dans la régulation épigénétique et est responsable de la triméthylation de l'histone H3 sur la lysine 4 (H3K4), une modification clé pour l'activation transcriptionnelle des gènes, notamment ceux de la famille HOX.<sup>109</sup>

Sur le plan structurel, la protéine MLL1 est composée de plusieurs domaines fonctionnels qui facilitent son interaction avec la chromatine et d'autres protéines. **[Figure 28]** Le **domaine CxxC** permet à MLL1 de se lier à l'ADN non méthylé, tandis que le **domaine SET** catalyse la méthylation de la lysine 4 de l'histone H3.<sup>110</sup> Après la traduction, MLL1 est clivée par l'enzyme taspase-1 en deux fragments : MLL-N (N-terminal) et MLL-C (C-terminal), qui interagissent pour former un complexe fonctionnel. Ce complexe, associé à des cofacteurs tels que RbBP5, Ash2L et WDR5, stabilise MLL1 et facilite son activité enzymatique.<sup>111</sup>

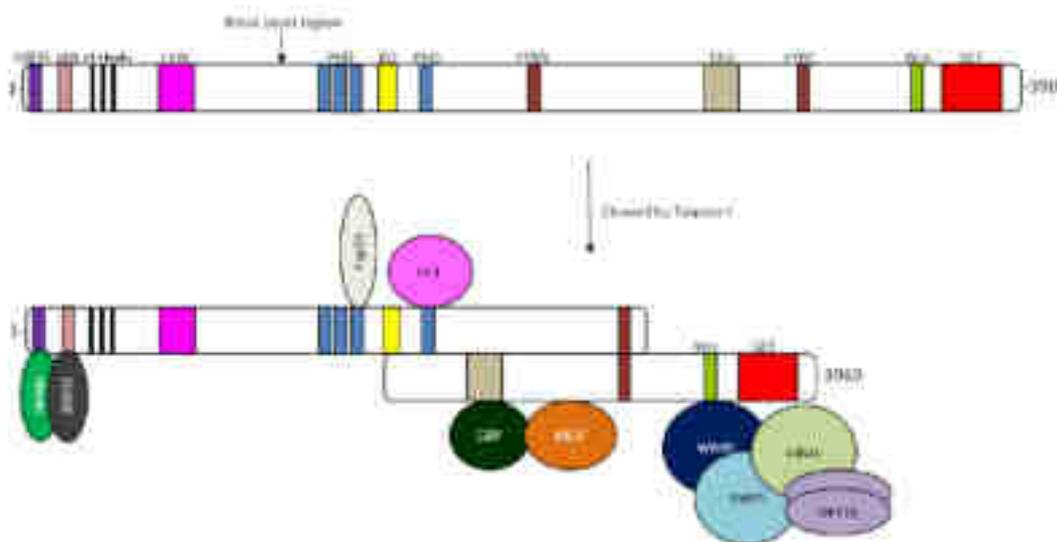


Figure 28 : Structure de la protéine MLL1<sup>111</sup>

Ce complexe permet également le recrutement de coactivateurs transcriptionnels tels que CBP/p300 et MOF. Ces interactions facilitent l'activation transcriptionnelle de gènes clés, tels que les gènes HOX, qui jouent un rôle central dans la différenciation cellulaire et le maintien des cellules souches hématopoïétiques.<sup>109</sup> Chez la souris, l'absence de MLL1 provoque des anomalies dans l'hématopoïèse et le développement embryonnaire, en raison d'une régulation défectueuse des gènes HOX. MLL1 est ainsi particulièrement indispensable pour maintenir l'expression des gènes HOX au cours du développement et de la différenciation cellulaire.<sup>112</sup>



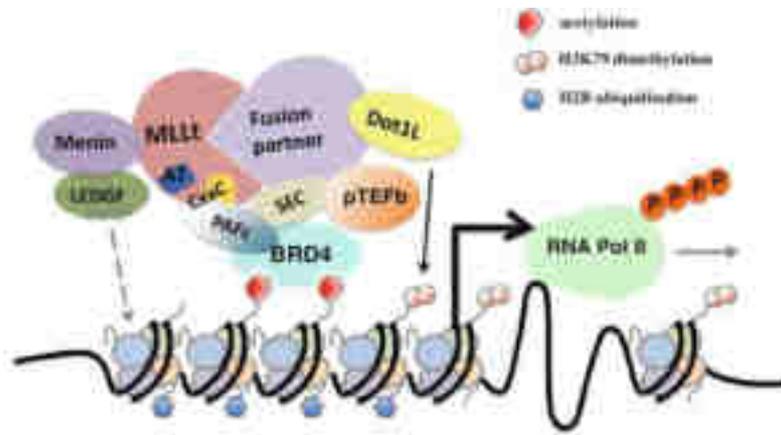


Figure 30 : Complexe protéique autour de la protéine de fusion MLL-FP<sup>15</sup>

Cette transcription anormale conduit à une activation continue de gènes oncogéniques clés, comme HOXA9 et MEIS1, favorisant ainsi la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques.<sup>116</sup> Ce processus favorise une prolifération rapide des cellules et une résistance aux mécanismes de différenciation cellulaire, contribuant à l'agressivité des leucémies associées aux réarrangements de MLL.<sup>114</sup>

## IV. Les inhibiteurs de ménine

### A. Intérêt de cette nouvelle thérapie ciblée

Les inhibiteurs de ménine représentent une nouvelle classe de thérapies ciblées particulièrement prometteuses pour les patients atteints de LAM et présentant des mutations spécifiques sur le gène NPM1 ou des réarrangements du gène KMT2A/MLL1.<sup>117</sup> Ces deux altérations génétiques sont fréquentes dans la LAM, avec environ 30 % des patients présentant une mutation NPM1 et 5 à 10 % ayant un réarrangement de KMT2A. Ces types de LAM sont particulièrement significatives car elles sont souvent associées à un pronostic défavorable ou à une rechute après les traitements conventionnels, soulignant ainsi la nécessité de développer des thérapies innovantes.<sup>118</sup>

Pour les patients présentant une mutation NPM1, bien que certaines thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de FLT3, soient déjà disponibles, ces patients restent à risque de rechute ou de résistance après plusieurs lignes de traitement. Les inhibiteurs de ménine offriraient ainsi une nouvelle option thérapeutique pouvant être utilisée en cas d'échec des traitements déjà existants.<sup>119</sup> Cette approche pourrait augmenter les chances de succès pour un sous-groupe important de patients qui nécessitent des alternatives pour améliorer leur survie. D'autre part, les patients présentant des réarrangements du gène KMT2A ont généralement un pronostic particulièrement défavorable, avec un nombre limité d'options thérapeutiques disponibles. C'est dans ce contexte que les inhibiteurs de ménine revêtent un intérêt majeur, car ils ciblent directement cette anomalie génétique.<sup>120</sup> Cette spécificité permet de répondre à un besoin médical crucial, car les patients atteints de cette forme de LAM présentent souvent un faible taux de survie global, inférieur à 20 % à cinq ans.<sup>119</sup>

Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de ménine, avec des études telles qu'AUGMENT-101 (sur le révuménib) et KOMET-001 (sur le ziftoménib) et ciblant des patients présentant des mutations du gène NPM1 ou des réarrangements du gène KMT2A. Ces essais, en phase 1 et 2, montrent des résultats prometteurs et ouvrent la voie à une nouvelle génération de traitements pour ces sous-groupes de patients.<sup>118</sup>

### B. Mécanisme d'action

Le gène MEN1 code pour la protéine ménine, une protéine nucléaire qui agit comme une protéine d'échafaudage. L'un des rôles clés de ménine est de garantir la liaison correcte des complexes MLL1 (également nommé KMT2A) ou MLL2 (KMT2B) à l'ADN en les recrutant et en stabilisant leur interaction avec la chromatine.<sup>121</sup> Pour permettre cette liaison, la protéine ménine se lie à la région N-terminale des protéines MLL1 et MLL2, facilitant leur fixation sur des *loci* cibles, tels que les promoteurs des gènes HOX et MEIS1.<sup>117</sup> Cette interaction permet ainsi la triméthylation de la lysine 4 de l'histone





nombre de traitements antérieurs, et les patients ayant reçu des traitements intensifs, y compris des greffes de CSH, étaient également admissibles.<sup>123</sup>

Le révuménib a été administré par voie orale sous forme de capsule ou de solution liquide. La posologie était fixée à 160 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures pour les patients pesant plus de 40 kg, et à 95 mg/m<sup>2</sup> pour ceux pesant moins de 40 kg. Étant donné que le révuménib est métabolisé par le cytochrome CYP3A4, un ajustement de la dose était nécessaire chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Les patients recevaient le traitement en cycles de 28 jours, avec un maximum de quatre cycles pour évaluer la réponse clinique. Si aucune réponse n'était observée après ces quatre cycles, ou en cas de progression de la maladie, le traitement était arrêté.<sup>123</sup>

Les patients étaient suivis tout au long de l'essai afin d'évaluer à la fois l'efficacité du traitement et les effets indésirables. La réponse au traitement était évaluée selon les critères de l'ELN avec des biopsies de la moelle osseuse et des analyses de cytométrie en flux pour détecter la maladie résiduelle. Les principaux critères d'évaluation incluaient le taux de rémission complète (CR) et de rémission complète avec récupération hématologique partielle (CRh). La rémission était définie par l'absence de blastes dans la moelle osseuse ou le sang périphérique, ainsi que par la récupération des paramètres hématologiques.<sup>123</sup>

Les effets indésirables étaient évalués selon les critères de la version 5.0 des CTCAE. Les syndromes de différenciation et le prolongement de l'intervalle QTc étaient considérés comme des événements indésirables d'intérêt particulier. Les directives incluaient des recommandations pour la gestion du syndrome de différenciation, qui pouvait être traité avec des corticostéroïdes et de l'hydroxyurée en cas de leucocytose. Le prolongement de l'intervalle QTc nécessitait des ajustements de dose afin de prévenir des complications cardiaques graves.<sup>123</sup>

#### *b. Résultats*

Dans cet essai clinique, on différencie deux populations pour l'analyse des résultats : la population de sécurité (*safety population*) et la population d'efficacité (*efficacy population*). La *safety population* inclut tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament, et elle est utilisée pour évaluer les effets indésirables ainsi que la tolérance générale du traitement, sans se concentrer sur les réponses cliniques. En revanche, l'*efficacy population* est un sous-groupe de patients qui remplissent tous les critères d'inclusion et sont évaluables pour les résultats d'efficacité. Cela permet une analyse précise de l'efficacité clinique du traitement, en excluant les patients qui n'ont pas pu terminer les protocoles d'évaluation, assurant ainsi une analyse rigoureuse de l'impact thérapeutique réel.<sup>123</sup>

La *safety population* comprenait 94 patients ayant reçu au moins une dose de révéuménib. Près de 99 % des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement, dont 91,5 % étaient de grade 3 ou plus. [Tableau 3] Les effets indésirables les plus fréquents (de grade 3 ou plus) incluaient la neutropénie fébrile, observée chez 37,2 % des patients, augmentant considérablement le risque d'infection grave. Le syndrome de différenciation, un effet indésirable prévisible, est apparu chez 27,7 % des patients, dont 16 % avec des événements de grade 3 et un cas de grade 4. Ce syndrome a pu être efficacement géré dans certains cas avec des corticostéroïdes et de l'hydroxyurée. Le prolongement de l'intervalle QTc, autre effet indésirable notable, a été observé chez 13,8 % des patients, nécessitant des ajustements de dose, mais sans entraîner de décès. Concernant la gestion des toxicités, 43,6 % des patients ont dû interrompre temporairement leur traitement, et 9,6 % ont nécessité une réduction de dose. En outre, 14,9 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement en raison de la gravité des effets indésirables. Des décès ont été signalés chez 14,9 % des patients, principalement dus à des complications infectieuses graves, telles que des chocs septiques ou des défaillances multiviscérales.<sup>123</sup>

Tableau 3 : Effets indésirables liés au traitement observés dans la *safety population* de l'essai AUGMENT-001<sup>123</sup>

All Items	Safety Population* (N = 94)
Any AE, No. of patients (%)	93 (98.9)
Any grade ≥3 AE, No. of patients (%)	86 (91.5)
AEs (grade ≥2 [grouped terms] that occurred in ≥10% of patients, No. of patients (%)	
Febriile neutropenia	35 (37.2)
Neutropenia	27 (28.7)
Thrombocytopenia	20 (21.3)
Aemia	17 (18.1)
Differentiation syndrome	15 (16.0)
QTc prolongation	13 (13.8)
Diarrhea	11 (11.7)
Hypokalemia	10 (10.6)
AEs leading to dose modification (N) (%)	
Dose reduction	9 (9.6)
Dose interruption	41 (43.6)
Drug discontinuation	12 (12.8)
Death	14 (14.9)

NOTE: Data cutoff: July 24, 2023.

Abbreviations: AE, adverse event; KMT2A, lysine methyltransferase 2A.

\*Defined as patients with KMT2A-rearranged acute leukemia having received at least one dose of révéuménib.

L'*efficacy population* comprenait 57 patients avec un statut KMT2Ar confirmé et présentant au moins 5 % de blastes dans la moelle osseuse. Les résultats d'efficacité du révéuménib ont montré des réponses cliniques significatives. [Tableau 4] Le taux de rémission complète (CR) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (CRh) a atteint 22,8 % (IC à 95 %, 12,7 à 35,8 %), dépassant l'objectif initial de 10 %. Cette réponse a été jugée statistiquement significative avec une p-value de 0,0036. Par ailleurs, le taux de réponse globale (incluant les patients en rémission partielle ou complète) s'élevait à 63,2 %, indiquant que la majorité des patients ont présenté une réduction notable des blastes

dans leur moelle osseuse sous révéuménib. Les réponses au traitement ont été rapides, avec un délai médian de 0,95 mois (environ 28 jours) pour observer la première réponse, et un délai médian de 1,87 mois pour atteindre une rémission complète (CR/CRh). De plus, la durée médiane de la rémission (CR/CRh) a été estimée à 6,4 mois (IC à 95 %, de 3,4 mois à non atteint), suggérant une certaine durabilité de la réponse chez les patients répondeurs. Parmi ceux ayant obtenu une rémission complète, 68,2 % ont atteint une rémission moléculaire, marquée par l'absence de maladie résiduelle mesurable (MRD négative).

Tableau 4 : Résultats concernant la réponse au traitement<sup>123</sup>

Parameter	Efficacy Population (n = 57)
Overall response rate, No. (%) <sup>a</sup>	36 (63.2)
95% CI	49.3 to 75.6
Time to first response, months, median (range)	0.95 (0.5-2.0)
Duration of response, months, median (range)	6.2 (1.8-10)
CR + CRh rate, No. (%)	13 (22.8)
95% CI	12.7 to 35.8
P value, one-sided	0.0016
Time to first CR + CRh, months, median (range)	1.87 (1.5-4.0)
Duration of CR + CRh, months, median (95% CI)	6.4 (3.4 to NR)
CRh, No. (%) <sup>b</sup>	28 (49.1)
95% CI	30.7 to 57.8
Best response, No. (%)	
CR	10 (17.5)
CRh	3 (5.2)
CRi	1 (1.8)
CRp	11 (19.3)
Morphological leukemia-free state	10 (17.5)
Partial remission	1 (1.8)
Progressive disease	4 (7.1)
No response	14 (24.4)
CRh <sup>c</sup>	3 (5.2)
MRD-negative rate within evaluable patients <sup>d</sup>	
Within CR + CRh, No. (%)	7/10 (70.0)
Within CRh, No. (%)	15/22 (68.2)
Time to negative MRD status for patients with CR + CRh, months, median (range)	3.10 (1.0-5.0)

NOTE: Data cutoff: July 24, 2023.  
 Abbreviations: CR, complete remission; CRh, composite complete remission; CRi, complete remission with partial hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRq, complete remission with incomplete platelet recovery; MRD, measurable residual disease.  
<sup>a</sup>Overall response rate was defined as CRh + morphological leukemia-free state + partial remission.  
<sup>b</sup>Composite CR defined as CR + CRh + CRi + CRp.  
<sup>c</sup>Includes patients without postbaseline disease assessment.

Enfin, un point remarquable est que 38,9 % des patients ayant répondu au traitement ont pu bénéficier d'une greffe de CSH pour consolider leur rémission. Parmi eux, certains ont poursuivi le révéuménib en tant que traitement de maintenance après la greffe, démontrant ainsi la faisabilité d'une approche à long terme avec ce traitement.<sup>123</sup>

## 2. Essai KOMET-001 (sur le ziftoménib)

### a. Méthodologie

L'essai clinique KOMET-001 est une étude de phase 1/2, multicentrique et en ouvert, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'activité clinique du ziftoménib, un inhibiteur de ménine, chez des patients

adultes atteints de LAM réfractaire ou en rechute (R/R). L'objectif principal de l'essai était de déterminer la dose optimale pour la phase 2 et d'évaluer l'efficacité du traitement chez des patients présentant des réarrangements KMT2A ou des mutations NPM1.<sup>127</sup>

L'essai de phase 1 s'est déroulé en deux étapes distinctes. La phase 1a, dédiée à l'escalade de dose, avait pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée (MTD) tout en évaluant la sécurité et la pharmacocinétique du ziftoménib. Les patients ont reçu des doses comprises entre 50 mg et 1000 mg, administrées par voie orale une fois par jour, en cycles de 28 jours. La phase 1b, consacrée à la validation et à l'expansion de dose, a impliqué des patients présentant des mutations NPM1 ou des réarrangements KMT2A. Ces patients ont été randomisés en deux cohortes parallèles pour recevoir soit 200 mg, soit 600 mg de ziftoménib. Des cohortes spécifiques ont été formées afin de valider l'efficacité et la sécurité de ces doses.<sup>128</sup>

L'essai a recruté des patients adultes âgés de 18 ans et plus, avec un score de performance ECOG  $\leq 2$ , ayant précédemment reçu en moyenne trois lignes de traitement dans le cadre de leur leucémie, incluant des greffes de cellules souches pour certains. Les patients inclus dans l'étude présentaient soit des mutations NPM1.<sup>129</sup> C'est un total de 83 patients qui auront reçu une ou plusieurs doses de ziftoménib au cours de cette étude de phase 1.<sup>128</sup>

#### *b. Résultats*

Dans la phase 1a, l'âge médian des patients était de 65,5 ans. La majorité des patients étaient des hommes (56,7 %), avaient un score de performance ECOG de 1 (63,3 %), avaient reçu du vénétoclax (73,3 %) et présentaient une leucémie sans réarrangement KMT2A ni mutation NPM1 (53,3 %). Dans la phase 1b, l'âge médian des patients était de 49,0 ans dans la cohorte à 200 mg et de 54,5 ans dans celle à 600 mg. La majorité des patients dans les deux cohortes étaient des femmes (58,8 % contre 58,3 %), avaient reçu du vénétoclax (64,7 % contre 61,1 %) et n'avaient pas subi de greffe de cellules souches (70,6 % contre 77,8 %). Il est également à noter que 76,5 % des patients de la cohorte à 200 mg présentaient un réarrangement KMT2A, tandis que 55,6 % des patients de la cohorte à 600 mg avaient une mutation NPM1.

Lors de la phase 1b, les résultats d'efficacité ont révélé un taux de réponse globale (ORR) de 40,0 %, avec un taux de rémission complète (CR) de 30,0 % et un taux de rémission complète composite (CRc) de 35,0 % chez les patients présentant une mutation NPM1 traités à la dose de 600 mg. En revanche, le groupe recevant 200 mg a montré peu de réponses : les taux d'ORR, de CR et de CRc étaient respectivement de 33,3 %, 16,7 % et 16,7 %. En parallèle, chez les patients atteints d'une LAM avec réarrangement du gène KMT2A, le taux de réponse globale (ORR) était de 16,7 % avec un taux de CRc de 11,1 % parmi ceux ayant reçu la dose de 600 mg de ziftoménib. Les patients présentant ce réarrangement et traités à la dose de 200 mg (n = 14) n'ont pas présenté de réponse. Les chercheurs ont

conclu que l'activité du ziftoménib était optimale à la dose de 600 mg et qu'un rapport bénéfice/risque plus favorable était observé chez les patients atteints d'une maladie mutante NPM1.<sup>128</sup>

Les effets secondaires liés au traitement étaient principalement des effets indésirables de grade 3 ou plus, tels que l'anémie, la neutropénie fébrile et le syndrome de différenciation, qui a touché environ 30 % des patients avec un réarrangement KMT2A à la dose de 600 mg. Bien que globalement gérables, certains de ces événements ont nécessité des ajustements de dose, en particulier dans les cas de syndrome de différenciation sévère.<sup>129</sup>

Etant donné les résultats prometteurs de cette phase 1, l'essai se poursuit actuellement en phase 2 où sera évalué le ziftoménib spécifiquement chez les patients adultes atteints de LAM récidivante/réfractaire porteurs d'une mutation NPM1. Cet essai est composé de 85 patients et est toujours en cours à l'heure actuelle. La dose recommandée pour la phase 2 (RP2D) a été fixée à 600 mg, sur la base des résultats obtenus lors de cette phase 1. Les premiers résultats devraient être publiés au cours de l'année 2025.<sup>128</sup>

#### D. Profil de toxicité

Bien que les inhibiteurs de ménine soient efficaces contre les LAM associées aux réarrangements de KMT2A ou aux mutations de NPM1, ils peuvent provoquer différents effets secondaires, dont certains peuvent nécessiter une surveillance médicale.<sup>118</sup>

Ici, nous allons principalement nous concentrer sur les effets indésirables liés au traitement, de grade  $\geq 3$  pour les essais cliniques KOMET-001 et AUGMENT-001. **[Tableau 5]** Bien que le nombre total de patients inclus dans ces deux études soit relativement similaire, il est essentiel d'adopter une approche critique vis-à-vis des résultats, car ces essais n'ont pas été menés de manière entièrement identique. Les protocoles de chaque étude, les critères d'inclusion, ainsi que les conditions cliniques et environnementales peuvent différer, influençant potentiellement les résultats obtenus. De plus, des variations dans la durée de suivi, les dosages administrés ou encore les populations cibles pourraient avoir un impact sur l'interprétation des données. Il est donc crucial de prendre en compte ces différences méthodologiques lors de l'évaluation des résultats.

Tableau 5 : Effets indésirables liés au traitement de grade  $\geq 3$  pour deux essais cliniques réalisés sur des inhibiteurs de ménine<sup>123,127</sup>

Effets indésirables liés au traitement, de grade $\geq 3$	Essai KOMET-001 (ziftoménib) N = 83	Essai AUGMENT-101 (révuménib) N = 94
Neutropénie fébrile	18 [22 %]	35 [37 %]
Anémie	20 [24 %]	17 [18 %]
Thrombocytopénie	11 [13 %]	20 [21 %]
Syndrome de différenciation	12 [15 %]	15 [16 %]
Septicémie	10 [12 %]	11 [12%]
Pneumonie	16 [19 %]	N/A
Allongement intervalle QT	N/A	13 [14 %]

Parmi les effets indésirables les plus courants, il y a la neutropénie fébrile. Cette dernière se manifeste par une diminution significative des polynucléaires neutrophiles, augmentant le risque d'infections graves qui nécessitent souvent une hospitalisation et un traitement antibiotique d'urgence. La neutropénie fébrile est particulièrement préoccupante en raison du risque élevé de complications infectieuses dans un contexte d'immunosuppression.<sup>123</sup>

Le syndrome de différenciation constitue un autre effet secondaire notable. Il se manifeste lorsque les cellules leucémiques se différencient rapidement en cellules plus matures, provoquant une réponse inflammatoire systémique.<sup>130</sup> Les symptômes incluent généralement fièvre, œdèmes, troubles respiratoires, ainsi que, dans certains cas, des épanchements pleuraux ou péricardiques. Bien que ce syndrome puisse être grave, un traitement rapide à base de corticoïdes s'avère généralement efficace. Une surveillance précoce des signes cliniques permet souvent de contrôler cette complication.<sup>123</sup>

L'allongement de l'intervalle QT représente une complication cardiovasculaire majeure liée aux inhibiteurs de ménine (principalement observé dans le cadre du révuménib). Cette anomalie électrocardiographique peut provoquer des arythmies cardiaques potentiellement fatales, telles que les torsades de pointes.<sup>123</sup> En raison de ce risque, le prolongement de l'intervalle QT constitue une contrainte significative dans l'utilisation de ces traitements, nécessitant des ajustements posologiques et une surveillance ECG continue afin de prévenir des complications graves.<sup>130</sup>

Parmi les autres effets indésirables notables figurent les cytopénies, telles que l'anémie et la thrombocytopénie. Ces affections augmentent le risque de saignements excessifs, de fatigue, ainsi que d'infections, en raison de la diminution globale de la production cellulaire par la moelle osseuse.<sup>131</sup> Ces effets sont particulièrement préoccupants chez les patients ayant déjà subi plusieurs lignes de chimiothérapie, car leur moelle osseuse est souvent déjà affaiblie.<sup>123</sup>

Ainsi, bien que les inhibiteurs de ménine, tels que le révuménib et le ziftoménib, aient démontré une efficacité significative dans le traitement des LAM réfractaires ou en rechutes, ils sont associés à des effets secondaires potentiellement graves. Une gestion proactive des principaux effets indésirables, comme la neutropénie fébrile, le syndrome de différenciation et le prolongement de l'intervalle QTc, est essentielle pour assurer la sécurité du traitement et maintenir une qualité de vie satisfaisante pour les patients.<sup>130</sup>

## V. Discussion

Les inhibiteurs de ménine représentent une avancée prometteuse dans le traitement des LAM associées à un réarrangement de KMT2A ou une mutation de NPM1. Les données issues des premiers essais cliniques, tels que les études sur le révuménib (AUGMENT-101) et le ziftoménib (KOMET-001), montrent des réponses cliniques encourageantes, avec des taux significatifs de rémission complète chez des patients souvent réfractaires ou en rechute après plusieurs lignes de traitement. En plus d'une efficacité démontrée, ces inhibiteurs de ménine présentent des profils de toxicité faibles, bien que des ajustements de doses et une gestion proactive des effets indésirables, tels que le syndrome de différenciation et le prolongement de l'intervalle QTc, soient nécessaires.

L'avenir des inhibiteurs de ménine semble prometteur, car ces traitements offrent une nouvelle option thérapeutique pour des sous-populations de patients pour qui les thérapies classiques sont souvent inefficaces. Leur potentiel en tant que thérapie combinée, notamment en association avec des greffes de cellules souches ou d'autres agents ciblés, pourrait encore renforcer leur efficacité et améliorer les résultats à long terme. De plus, des études supplémentaires sur des inhibiteurs de ménine plus récents, comme le JNJ-75276617 et le BMF-219, devraient continuer à affiner notre compréhension de leur impact sur la survie et la qualité de vie des patients.

Cependant, de nombreux défis restent à relever, notamment en ce qui concerne la gestion des toxicités et l'identification des patients les plus susceptibles de bénéficier de ces traitements. De plus, des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de ménine ont été identifiés et posent plusieurs interrogations sur l'avenir de cette thérapie très prometteuse.

### A. Résistance aux inhibiteurs de ménine

Durant les essais cliniques, des résistances acquises aux inhibiteurs de ménine ont été mises en évidence et ces dernières sont assez préoccupantes, car elles limitent grandement leur efficacité, voire bloquent totalement l'effet des inhibiteurs de ménine via des mécanismes d'échappements.<sup>132</sup> Ces mécanismes de résistance ne sont pas encore entièrement élucidés, mais ils semblent résulter en grande partie de mutations dans le gène MEN1, qui code pour la protéine ménine. De plus, l'étude de Perner et al. sur les mutations du gène MEN1<sup>133</sup> a été particulièrement décisive pour mieux comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de ménine dans le cadre de la prise en charge d'une LAM associée à KMT2Ar ou NPM1m.

#### 1. Chronologie dans l'apparition de mutations

Dans cette étude, la chronologie et l'apparition de mutations du gène MEN1 ont été analysées chez des patients traités par révuménib dans le cadre de l'essai clinique AUGMENT-101. La figure ci-dessous illustre l'évolution de la réponse au traitement, marquée par l'émergence de mutations spécifiques dans

le gène MEN1 au fil des cycles de thérapie. La figure 32a montre le taux de blastes dans le sang pour chaque patient, de l'initiation du traitement jusqu'à l'apparition de résistances. Le suivi chronologique du pourcentage de blastes montre une réponse initiale favorable, marquée par une réduction des blastes, suivie d'une augmentation de ces derniers lorsque des mutations spécifiques (telles que M327V, M327I, G331R et T349M) apparaissent. Il a également été mis en évidence que ces mutations apparaissent le plus souvent à partir de 2 cycles de traitement et qu'elles touchent environ 39% des patients sous traitement par révéuménib. [Figure 32]

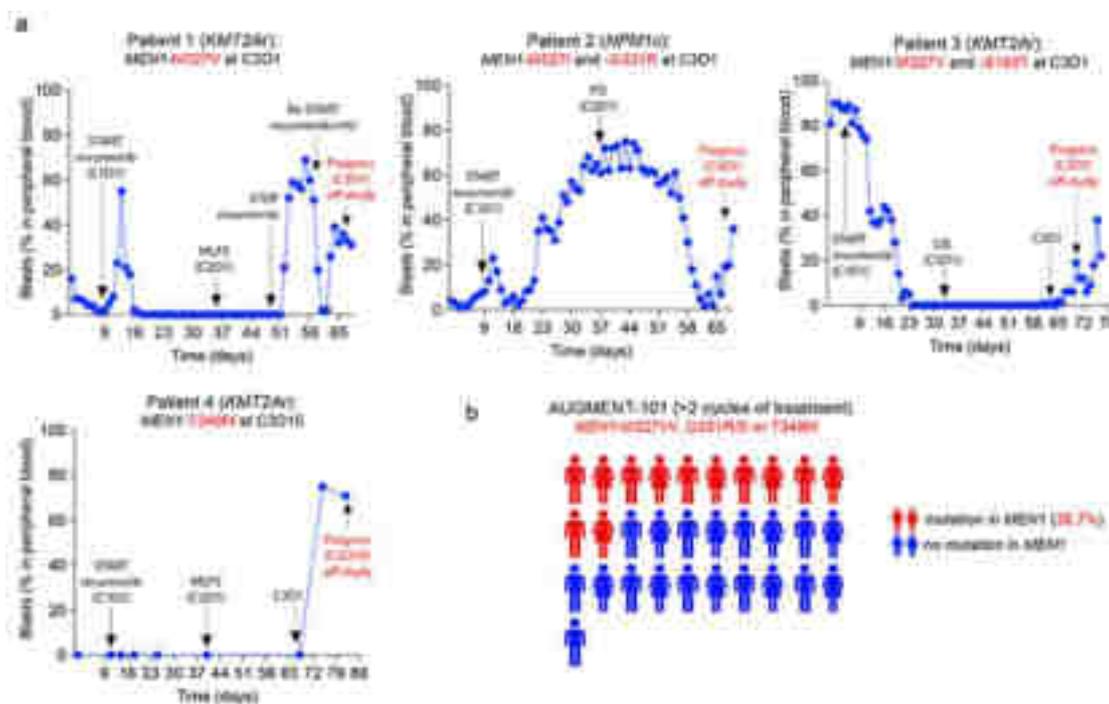


Figure 32 : La résistance aux inhibiteurs de la ménine est associée à l'émergence de mutations MEN1<sup>133</sup>

## 2. La manière dont les mutations affectent l'action du révéuménib

Par la suite, cette étude a voulu mettre en évidence la manière dont les mutations du gène MEN1 (notamment M327I et T349M) impactent la capacité du révéuménib à inhiber l'interaction entre la protéine ménine et MLL1.

Dans un premier temps, la figure 33c ci-dessous illustre un essai de polarisation de fluorescence mesurant la concentration inhibitrice 50 (IC50) du révéuménib, soit la concentration requise pour inhiber à 50 % l'interaction entre ménine et MLL1. Pour rappel, un essai de polarisation de fluorescence permet de mesurer l'affinité de liaison d'une molécule à une protéine en exploitant les différences de mobilité rotationnelle entre une molécule libre et une molécule liée à une protéine, offrant ainsi une méthode quantitative pour évaluer l'interaction entre deux entités.<sup>134</sup> En comparant des cellules avec mutations MEN1 à des cellules de type sauvage (sans mutation), l'étude de Perner et al.<sup>133</sup> évalue l'effet de ces mutations sur l'affinité de liaison de révéuménib. Les résultats montrent une augmentation significative de l'IC50 avec des mutations M327I et T349M par rapport à la protéine ménine de type sauvage. Cela

indique qu'une concentration bien plus élevée de révuménib est nécessaire pour inhiber l'interaction entre ménine et MLL1 lorsque ces mutations sont présentes. Dans un second temps, la figure 33d ci-dessous examine la liaison de MLL1 à ménine dans le contexte des mutations du gène MEN1 pour déterminer si ces mutations, qui bloquent la liaison de révuménib, influencent également l'interaction entre MLL1 et ménine. Les résultats montrent que, malgré la présence de mutations, la liaison de MLL1 à ménine est préservée, ce qui signifie que l'interaction ménine-MLL1, essentielle à la prolifération des cellules leucémiques dans le cadre d'une LAM, demeure donc intacte. [Figure 33]

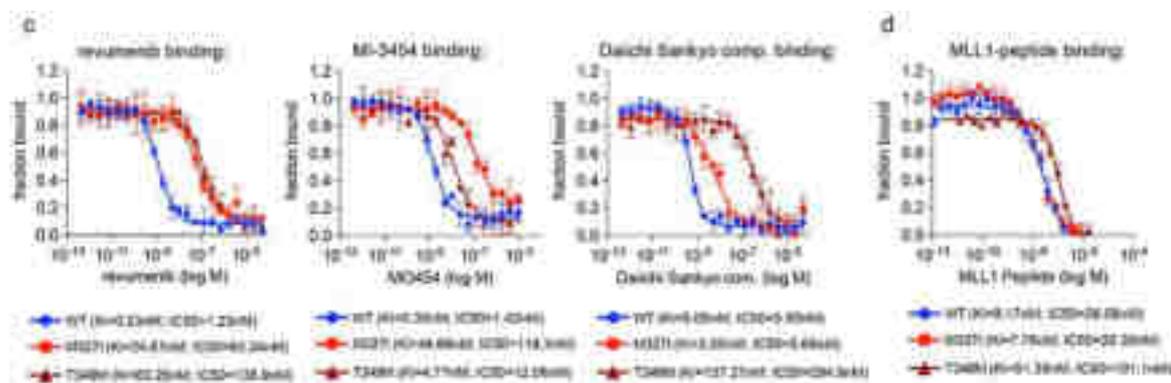


Figure 33 : Test de polarisation de fluorescence mesurant le déplacement dose-dépendant (c) et sondant l'affinité de liaison d'un peptide MLL1 de la Menin WT, mutante M327I et T349M sous traitement par révuménib<sup>133</sup>

Ces deux figures permettent donc d'illustrer un avantage de survie pour les clones cellulaires mutés sous la pression sélective de l'inhibiteur de ménine. Ces mutations ciblent des résidus critiques pour la liaison du révuménib à la ménine, modifiant la conformation de la protéine et réduisant ainsi l'affinité du révuménib, sans affecter la liaison de ménine avec son partenaire naturel, MLL1/KMT2A. Par conséquent, les complexes ménine-MLL1 demeurent fonctionnels en maintenant les programmes de transcription des gènes HOX et MEIS1, essentiels à la prolifération des cellules leucémiques.

### 3. Résistance généralisée aux inhibiteurs de ménine

Enfin, les auteurs de cet article ont cherché à déterminer si les mutations MEN1 confèrent une résistance généralisée à l'ensemble des inhibiteurs de ménine, et non uniquement au révuménib.

Les figures 34g et 34h présentent les courbes de réponse en fonction des doses pour des cellules leucémiques MV4;11 (modèle de leucémie aiguë) portant la mutation MEN1-T349M et MEN1-M327I et traitées avec divers inhibiteurs de ménine, dont le révuménib ainsi que d'autres composés de la même classe, tels que MI-3454 et un composé de Daiichi-Sankyo. Ces dernières permettent de déterminer la concentration requise de chaque inhibiteur pour obtenir un effet significatif sur les cellules leucémiques. Les résultats indiquent que les cellules porteuses de la mutation MEN1-T349M et MEN1-M327I sont résistantes aux trois inhibiteurs de ménine testés, nécessitant des doses beaucoup plus élevées pour atteindre les mêmes effets que dans les cellules non mutées. Cette résistance, montrée par le déplacement des courbes de réponse vers des concentrations plus élevées, démontre que les mutations T349M et

M327I confèrent une résistance généralisée aux inhibiteurs de ménine, et pas uniquement au révuménib.

[Figure 34]

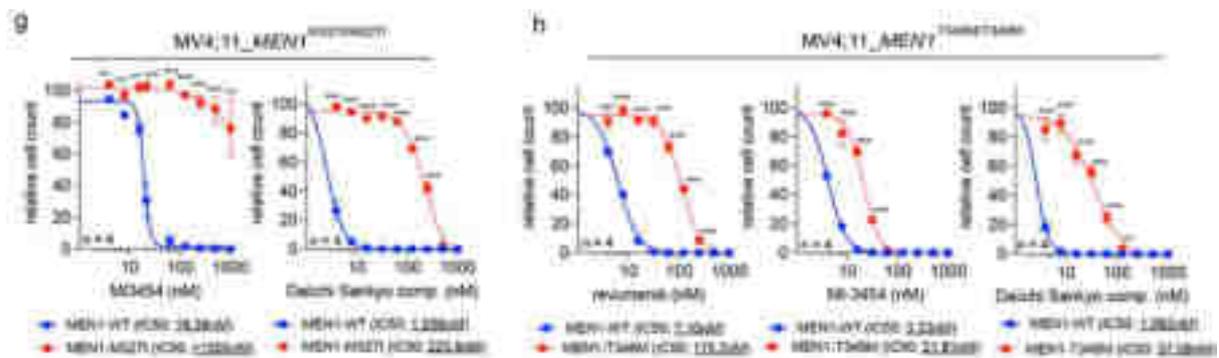


Figure 34 : Courbes dose-réponse montrant la sensibilité des cellules MV4;11 ( MLL::AF4 ) hébergeant des mutations MEN1 -T349M et MEN1-M327I au révuménib, au MI-3454 et au composé Daiichi-

L'étude de Perner et al.<sup>133</sup> révèle que des mutations spécifiques du gène MEN1, telles que M327I et T349M, apparaissent chez les patients traités avec des inhibiteurs de ménine, induisant une résistance et favorisant la rechute après plusieurs cycles de traitement. Ces mutations diminuent l'affinité de liaison des inhibiteurs, comme le révuménib, à la protéine ménine, tout en préservant l'interaction endogène clé entre ménine et MLL1, permettant ainsi aux cellules leucémiques de continuer leur activité oncogénique. De plus, cette résistance s'étend à d'autres inhibiteurs de ménine, posant un défi pour l'ensemble de cette classe thérapeutique. Ces résultats soulignent donc l'importance de développer des inhibiteurs de ménine de nouvelle génération capables de contourner ces mutations pour améliorer le traitement des LAM dépendantes de la voie ménine-MLL1.

## B. Les thérapies alternatives en cours de développement

### 1. Etudes en cours sur de nouveaux inhibiteurs de ménine

D'autres inhibiteurs de ménine actuellement en phase 1 d'essais cliniques incluent le JNJ-75276617, le BMF-219, ainsi que le DS1594 et le DSP 5336, ces deux derniers étant encore à un stade clinique préliminaire.<sup>125</sup>

Le JNJ-75276617 est un inhibiteur puissant et sélectif de l'interaction entre la protéine ménine et la méthyltransférase KMT2A, actuellement en phase 1 d'essais cliniques pour le traitement de patients atteints de LAM ou LAL réfractaire ou en rechute.<sup>135</sup> Récemment, des résultats préliminaires de cette étude (NCT04811560) ont été présentés. En avril 2023, 58 patients, principalement atteints de LAM réfractaire ou en rechute, avaient été traités avec le JNJ-75276617. Les résultats prometteurs ont montré un profil de sécurité satisfaisant et une activité antileucémique significative en monothérapie, comparable à celle observée avec d'autres inhibiteurs de ménine.<sup>136</sup> Les doses administrées allaient jusqu'à 90 mg deux fois par jour, avec une réduction importante de la charge tumorale chez 63 % des patients. Le taux de réponse globale atteignait 50 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, comprenant des rémissions complètes (CR) et des rémissions partielles avec récupération hématologique

(CRh). Le délai médian pour obtenir une réponse était de 1,8 mois. L'essai est toujours en cours pour déterminer la dose optimale recommandée pour la phase 2 (RP2D) et confirmer son efficacité dans des combinaisons thérapeutiques futures.<sup>135</sup>

Le BMF-219 est un inhibiteur covalent de ménine en cours d'évaluation dans le cadre de l'essai clinique de phase 1 nommé COVALENT-101 (NCT05153330) réalisé sur des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaires ou en rechute. Contrairement aux inhibiteurs réversibles, le BMF-219 se lie de manière permanente à la protéine ménine, assurant ainsi une suppression prolongée des voies oncogéniques dépendantes de ménine.<sup>137</sup> Les premiers résultats montrent que le BMF-219 a démontré une activité antileucémique prometteuse, avec des réponses complètes observées dès les deux premiers cycles de traitement chez des patients atteints de LAM présentant des mutations dépendantes de ménine, telles que KMT2Ar et NPM1. Le BMF-219 a été bien toléré, sans toxicités limitant la dose ni arrêt de traitement.<sup>125</sup> Sur les 20 patients traités lors de la phase d'escalade de dose, deux réponses complètes ont été rapportées aux doses de 500 mg et 125 mg par jour. Aucun cas de prolongation de l'intervalle QTc n'a été constaté, et aucune toxicité limitant la dose n'a été observée dans les niveaux de dose testés jusqu'à 500 mg, permettant ainsi la poursuite de l'escalade de dose. L'essai est toujours en cours, avec l'objectif d'identifier la dose efficace pour les phases futures et d'élargir les cohortes de patients afin d'évaluer davantage l'efficacité et la sécurité à long terme.<sup>137</sup>

## 2. Associations des inhibiteurs de ménine avec d'autres classes thérapeutiques

Il existe actuellement plusieurs pistes concernant l'association des inhibiteurs de ménine avec des thérapies conventionnelles déjà utilisées pour traiter la LAM.

La combinaison d'inhibiteurs de ménine, avec le venetoclax pourrait offrir un intérêt thérapeutique important pour le traitement de la LAM, et ceci en raison de leurs mécanismes d'action complémentaires. Les inhibiteurs de ménine agissent en ciblant la dérégulation épigénétique provoquée par l'interaction de ménine avec MLL, ce qui réduit l'expression de gènes oncogéniques clés tels que BCL2, un régulateur clé de l'apoptose. Ce mécanisme favorise la différenciation des cellules leucémiques et inhibe leur prolifération. En parallèle, le venetoclax, inhibiteur sélectif de BCL-2, facilite l'induction de l'apoptose dans les cellules cancéreuses.<sup>131</sup> Des études précliniques ont démontré que l'association de ziftoménib et de venetoclax réduit davantage la charge tumorale, aussi bien in vitro qu'in vivo, par rapport à leur utilisation en monothérapie. Cette synergie repose sur l'ajout de venetoclax, qui profite de la baisse de l'expression de BCL2 induite par les inhibiteurs de ménine, renforçant ainsi l'apoptose.<sup>125</sup> De plus, une étude récente de Rausch et al. a identifié le venetoclax comme un partenaire thérapeutique particulièrement efficace pour le ziftoménib parmi 37 composés testés, en raison de son effet complémentaire sur la régulation de BCL2. Cette combinaison permet non seulement d'améliorer les

réponses chez les patients réfractaires, mais aussi de surmonter certaines résistances au venetoclax seul. Ces résultats indiquent que le ziftoménib pourrait resensibiliser les cellules leucémiques au venetoclax, offrant de nouvelles options thérapeutiques aux patients atteints de LAM avec réarrangement KMT2A ou mutation NPM1, en échec après des traitements à base de vénétoclax.<sup>138</sup>

En parallèle, il est intéressant de noter que l'essai clinique de phase 1 KOMET-007 (NCT05735184) est actuellement en cours pour évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'activité antileucémique préliminaire du ziftoménib en combinaison avec le venetoclax/azacitidine ou avec une chimiothérapie d'induction standard (« 3 + 7 ») chez des patients nouvellement diagnostiqués ou réfractaires/récidivants (R/R) atteints de LAM avec mutation NPM1 ou réarrangement KMT2A.<sup>139</sup> Les premiers résultats indiquent que cette combinaison présente un profil de sécurité acceptable et une efficacité prometteuse dans les leucémies myéloïdes R/R avec KMT2Ar, NPM1mut ou NUP98r. L'étude se poursuit avec pour objectif de déterminer la dose optimale pour la phase 2 et d'optimiser l'administration de cette combinaison.<sup>140</sup>

Combiner les inhibiteurs de ménine avec les inhibiteurs de FLT3 dans le traitement de la LAM constitue une autre approche thérapeutique prometteuse. Les patients atteints de LAM avec des mutations FLT3 présentent une activation anormale de la voie FLT3, favorisant la survie des cellules leucémiques via la voie STAT5A, une cascade de signalisation clé. Les inhibiteurs de ménine réduisent l'expression des gènes FLT3, tandis que les inhibiteurs de FLT3 bloquent la signalisation via STAT5, et cette double inhibition permet une suppression plus efficace des cellules leucémiques, comme l'ont montré plusieurs études précliniques.<sup>141</sup> L'essai KOMET-008 est en cours pour évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité préliminaire du ziftoménib en combinaison avec des traitements standards, dont le giltéritinib, chez des patients atteints de LAM réfractaire ou récidivante (R/R) avec mutation NPM1 ou réarrangement KMT2A.<sup>142</sup> Cette combinaison repose sur la diminution de la transcription de FLT3 chez les patients traités par des inhibiteurs de ménine. En inhibant l'interaction ménine-KMT2A, on observe une réduction significative de l'expression de MEIS1 et FLT3, ce qui renforce la suppression des gènes cibles de STAT5A, un médiateur essentiel dans la survie des cellules leucémiques avec mutations FLT3 activées. Cette approche pourrait ainsi offrir une stratégie thérapeutique plus efficace pour traiter ces formes complexes de leucémie.<sup>143</sup>

### C. Peu de données sur l'efficacité à long terme

L'efficacité à long terme des inhibiteurs de ménine dans le traitement des LAM associées à des réarrangements KMT2A ou des mutations NPM1 reste en cours d'évaluation. Les données disponibles proviennent principalement d'essais cliniques de phases 1 et 2, et les informations sur la durabilité des réponses à long terme sont encore limitées.<sup>125</sup> Les inhibiteurs de ménine ont montré des résultats encourageants à court terme. En effet, des essais, comme AUGMENT-101, ont rapporté des taux de rémission complète (CR) avec ou sans récupération hématologique partielle (CR + CRh) atteignant 22,8

%. Ces rémissions ont une durée médiane de 6,4 mois, ce qui, bien qu'encourageant, reste limité pour évaluer un bénéfice sur la durée. L'absence de données à long terme sur la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) constitue un défi majeur pour évaluer la durabilité des rémissions induites par ces traitements.<sup>123</sup> [Figure 35]

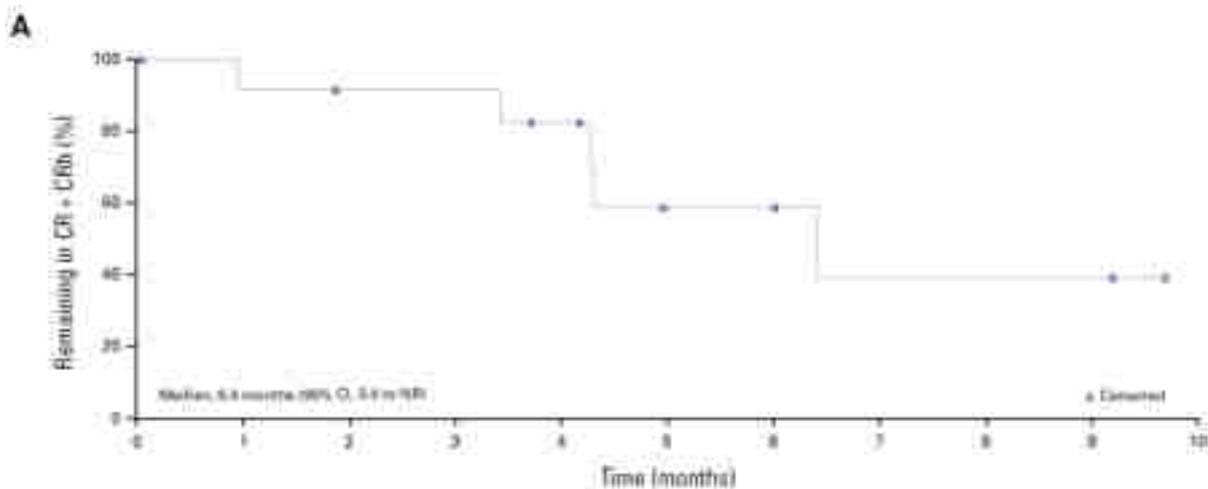


Figure 35 : Estimation de Kaplan-Meier de la durée de la CR + CRh chez 13 patients ayant une CR + CRh<sup>123</sup>

La question de la tolérance au traitement à long terme reste cruciale. Si les premiers essais ont montré que les inhibiteurs de ménine sont bien tolérés à court terme, ils peuvent néanmoins entraîner des effets indésirables notables, tels que le syndrome de différenciation, la neutropénie fébrile et diverses cytopénies (anémie, thrombocytopenie).<sup>123</sup> La gestion de ces toxicités est essentielle pour permettre aux patients de poursuivre leur traitement sur des périodes prolongées sans compromettre leur santé. À long terme, il pourrait être nécessaire d'ajuster les doses ou d'interrompre temporairement le traitement pour minimiser ces effets.<sup>125</sup> Cependant, les impacts cumulatifs d'une inhibition prolongée de l'interaction entre ménine et KMT2A sur l'organisme restent encore mal connus. C'est pourquoi des études de phase avancée sont indispensables pour mieux comprendre les conséquences à long terme de ces traitements et optimiser leur utilisation sur plusieurs années.

#### D. Des défis à relever

Un des principaux défis liés à l'efficacité à long terme des inhibiteurs de ménine est le risque de développement de résistances. Bien que les mécanismes exacts restent encore mal compris, des études précliniques ont révélé que les leucémies peuvent activer des voies de contournement.<sup>125</sup> Ces dernières permettraient aux cellules leucémiques de continuer à proliférer malgré l'action des inhibiteurs de ménine. En outre, certaines leucémies pourraient réactiver l'expression des gènes HOX et MEIS1, même sous l'action d'un inhibiteur de ménine. Ces résistances émergentes posent un problème particulier pour les traitements à long terme, où les patients peuvent répondre initialement, mais rechuter après quelques mois.<sup>133</sup>

Pour relever ce défi central, plusieurs essais cliniques sont en cours afin d'explorer des combinaisons thérapeutiques avec les inhibiteurs de ménine. Par exemple, l'essai KOMET-007 (NCT05735184) évalue l'association du ziftoménib avec le venetoclax, un inhibiteur de BCL-2, dans le but de prolonger les rémissions et de surmonter les résistances.<sup>140</sup> D'autres essais examinent également la combinaison avec des inhibiteurs de FLT3, car cette voie est souvent activée dans les LAM réfractaires.<sup>141</sup>

Par ailleurs, le bleximénib (JNJ-75276617), un autre inhibiteur de ménine, fait l'objet d'évaluations pour optimiser l'efficacité tout en réduisant les effets indésirables. Actuellement en phase de test, ce traitement constitue une avancée majeure dans la prise en charge des LAM et des LAL associées aux réarrangements KMT2A et aux mutations NPM1. Il se distingue des autres inhibiteurs de ménine par plusieurs caractéristiques uniques, notamment sa capacité à surmonter les résistances liées aux mutations acquises dans le gène MEN1, qui code pour la protéine ménine.<sup>132</sup> **[Figure 36]**

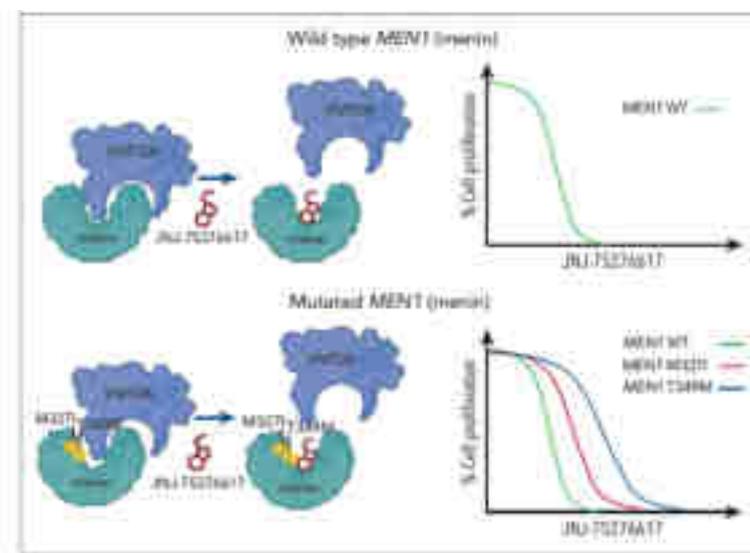


Figure 36 : Activité du bleximénib avec et sans mutation du gène MEN1<sup>132</sup>

En effet, dans l'étude de Kwon et al., il a été démontré que le bleximénib est efficace même contre les cellules leucémiques présentant des mutations spécifiques du gène MEN1, telles que M327I et T349M, responsables de la résistance aux autres inhibiteurs de ménine comme le révuménib. Le bleximénib agit en bloquant l'interaction entre KMT2A et ménine, y compris en présence de ces mutations, ce qui en fait une option prometteuse pour traiter les patients ayant développé une résistance à d'autres thérapies.<sup>136</sup>

Bien que les résultats précliniques soient encourageants, des études cliniques supplémentaires sont indispensables pour valider l'efficacité du bleximénib chez les patients, en particulier ceux ayant déjà reçu d'autres inhibiteurs de ménine. Les résultats préliminaires des phases 1 montrent une activité antileucémique prometteuse, mais l'évaluation des réponses à long terme est encore en cours.<sup>136</sup>

## E. Pharmaco-économie

À ce jour, les données disponibles sur la pharmaco-économie des inhibiteurs de ménine sont limitées, principalement en raison de l'état précoce des essais cliniques de médicaments comme le révuménib, le ziftoménib et le bleximénib. La pharmaco-économie, qui évalue le rapport entre le coût des médicaments, leur efficacité et leur impact sur la qualité de vie des patients, n'a pas encore été pleinement explorée pour ces traitements. Étant donné que la plupart des inhibiteurs de ménine sont encore en phases 1 et 2 d'essais cliniques, des analyses complètes, telles que le coût par année de vie ajusté en fonction de la qualité (QALY) et le coût global pour les systèmes de santé, ne sont pas encore disponibles de manière exhaustive.

Quelques éléments peuvent éclairer le coût de cette nouvelle ligne de traitement. Les inhibiteurs de ménine font partie des thérapies ciblées innovantes pour le traitement des LAM avec des mutations spécifiques (comme KMT2A ou NPM1). Leur développement, plus complexe que celui des traitements classiques, nécessite des investissements majeurs en recherche et développement (R&D) et des essais cliniques coûteux pour assurer leur sécurité et leur efficacité. La production de ces traitements est également onéreuse en raison des normes strictes de qualité et de contrôle. De plus, les inhibiteurs de ménine pourront probablement aussi être administrés en association avec d'autres agents, tels que le vénétoclax ou le giltéritinib, ce qui augmente d'autant plus le coût global du traitement.

Cependant, si les inhibiteurs de ménine parviennent à induire des rémissions durables et à prolonger la survie sans progression, ils pourraient à long terme réduire les coûts liés aux hospitalisations et aux rechutes, tout en améliorant la qualité de vie des patients. Les futures évaluations pharmaco-économiques devront intégrer ces facteurs dans des modèles coût-efficacité, comme les QALY (années de vie ajustées en fonction de la qualité).

Enfin, l'accès à ces thérapies dépendra des politiques de remboursement et des évaluations des technologies de la santé (HTA) dans chaque pays. Le prix de ces traitements pourrait être négocié en fonction de leur efficacité et de leur impact sur la survie des patients. Dans certaines régions, leur adoption pourrait être limitée si les régulateurs estiment que le coût est disproportionné par rapport aux bénéfices cliniques, d'où l'importance d'études avancées et de discussions avec les autorités de santé pour assurer l'accès à ces thérapies.

## CONCLUSION

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) demeure une maladie rare, mais bien souvent létale. Les avancées dans la compréhension de cette pathologie ont permis de développer des thérapies qui offrent de nouvelles perspectives, tant pour améliorer la survie que pour réduire la toxicité des traitements. Un diagnostic précoce, incluant une analyse rapide des anomalies cytogénétiques et moléculaires, est essentiel pour dispenser les traitements les plus efficaces à chaque patient. Bien que la chimiothérapie reste le pilier du traitement, la greffe allogénique constitue souvent le meilleur espoir de guérison pour les patients présentant un risque cytogénétique défavorable.

Dans ce contexte, le développement des inhibiteurs de ménine représente une avancée significative pour le traitement de la LAM. En ciblant précisément les mécanismes moléculaires propres aux cellules leucémiques, ces inhibiteurs montrent le potentiel des thérapies ciblées à surmonter les limites des traitements classiques, en particulier pour une maladie complexe et au pronostic difficile qu'est la LAM. Cependant, malgré leur promesse, les inhibiteurs de ménine font face à des défis, notamment en termes de résistance thérapeutique et de gestion des effets secondaires à long terme.

Les progrès en biologie moléculaire et génomique ouvrent désormais la voie à une nouvelle ère en hématologie, dans laquelle les traitements pourraient être ajustés non seulement au type de leucémie, mais aussi aux caractéristiques génétiques propres à chaque patient. Cette perspective de médecine personnalisée permettrait le développement d'approches encore plus spécifiques, ciblant les altérations génétiques et épigénétiques particulières de chaque individu, optimisant ainsi l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets indésirables. Ce travail souligne l'importance de poursuivre les recherches dans cette direction pour offrir une prise en charge véritablement individualisée et optimisée. À terme, l'intégration des avancées en génomique et pharmacogénomique dans la pratique clinique pourrait transformer le traitement de la LAM, faisant de la médecine personnalisée un pilier essentiel dans la lutte contre les cancers hématologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Leucémie myéloïde aiguë (LMA) - Hématologie et oncologie. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/leucemies/leucemie-myeloide-aigue-lma>.
2. Shimony, S., Stahl, M. & Stone, R. M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* **98**, 502–526 (2023).
3. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Les quatre compartiments de l'hématopoïèse. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/les-quatre-compartiments-de-l-hematopoiese.html/> (2024).
4. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Présentation de l'hématopoïèse normale. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/les-quatre-compartiments.html/> (2024).
5. Kaushansky, K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2034–2045 (2006).
6. Cours hématologie cellulaire physiologie 2024.pdf.
7. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Qu'est-ce que la leucémie? *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/leukemia/what-is-leukemia> (2022).
8. childhood-monograph.pdf.
9. Braun, D. J. S., Pr Thorsten. Les leucémies aiguës myéloïdes. *Onko+* <https://onko.fr/les-leucemies-aigues-myeloides/> (2022).
10. Dombret, H. & Gardin, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* **127**, 53 (2015).
11. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Traitement ciblé. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/targeted-therapy>.
12. Les thérapies ciblées | Ligue contre le cancer. <https://www.ligue-cancer.net/les-traitements/les-therapies-ciblees>.
13. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>.
14. Pelcovits, A. & Niroula, R. Acute Myeloid Leukemia: A Review.
15. Mrózek, K. *et al.* Outcome prediction by the 2022 European LeukemiaNet genetic-risk classification for adults with acute myeloid leukemia: an Alliance study. *Leukemia* **37**, 788–798 (2023).
16. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aiguës myéloïdes. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>.
17. Masson, E. Épidémiologie des leucémies aiguës. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/968285/epidemiologie-des-leucemies-aigues>.
18. FR-LAM-Guide-pour-les-Patients.pdf.

19. Obeagu, E. & Babar, Q. Acute Myeloid Leukaemia (AML): The Good, the Bad, and the Ugly. *7*, 29–41 (2021).
20. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Diagnostic de la leucémie. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-myeloid-leukemia-aml/diagnosis>.
21. Tests for Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>.
22. Biopsie de moelle osseuse Lymphome Australie. *Lymphoma Australia* <https://www.lymphoma.org.au/fr/lymphome/tests-diagnostic-et-stadification/biopsie-de-moelle-osseuse/>.
23. Duployez, N. *Hématologie*. (De Boeck Supérieur, 2020).
24. Khan, A. A., Alsahli, M. A. & Rahmani, A. H. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med. Sci.* **6**, 33 (2018).
25. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* **140**, 1345–1377 (2022).
26. Britten, O., Ragusa, D., Tosi, S. & Mostafa Kamel, Y. MLL-Rearranged Acute Leukemia with t(4;11)(q21;q23)-Current Treatment Options. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy? *Cells* **8**, (2019).
27. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Symptômes d'une leucémie. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/symptomes-et-diagnostic/les-signes-et-les-symptomes.html/> (2024).
28. What Causes Acute Myeloid Leukemia (AML)? <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/what-causes.html>.
29. Murati, A. *et al.* Myeloid malignancies: mutations, models and management. *BMC Cancer* **12**, 304 (2012).
30. Lagunas-Rangel, F. A., Chávez-Valencia, V., Gómez-Guijosa, M. Á. & Cortes-Penagos, C. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int. J. Hematol.-Oncol. Stem Cell Res.* **11**, 328–339 (2017).
31. Naoe, T. & Kiyoi, H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. *Int. J. Hematol.* **97**, 165–174 (2013).
32. Pourrajab, F., Zare-Khormizi, M. R., Hashemi, A. S. & Hekmatimoghaddam, S. Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Manag. Res.* **12**, 2231–2253 (2020).
33. Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1136–1152 (2015).
34. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>.
35. Walter, R. B. *et al.* Significance of FAB subclassification of “acute myeloid leukemia, NOS” in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood* **121**, 2424 (2013).

36. Marchetti, D. LA LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE.
37. Risk Factors for Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
38. Huang, J. *et al.* Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. *Front. Oncol.* **12**, (2022).
39. Kabel, A., Zamzami, F., Al-Talhi, M., Al-Dwila, K. & Hamza, R. Acute Myeloid Leukemia: A focus on Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis and Possible Lines of Management. *J. Cancer Res. Treat.* **5**, 62–67 (2017).
40. Guo, Y., Wang, W. & Sun, H. A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Transl. Cancer Res.* **11**, 796–804 (2022).
41. Chen, J. *et al.* Myelodysplastic syndrome progression to acute myeloid leukemia at the stem cell level. *Nat. Med.* **25**, 103–110 (2019).
42. Bernasconi, P. Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and distinctions—a review. *Br. J. Haematol.* **142**, 695–708 (2008).
43. Leucémie myéloïde chronique (LMC) - Troubles du sang. *Manuels MSD pour le grand public* <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/leucémies/leucémie-myéloïde-chronique-lmc>.
44. Melo, J. V., Hughes, T. P. & Apperley, J. F. Chronic Myeloid Leukemia. *Hematology* **2003**, 132–152 (2003).
45. Rausch, C. *et al.* Validation and refinement of the 2022 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia* **37**, 1234–1244 (2023).
46. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Traitements de la leucémie myéloïde aiguë. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-myeloid-leukemia-aml/treatment> (2022).
47. Typical Treatment of Acute Myeloid Leukemia (Except APL). <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/typical-treatment-of-aml.html>.
48. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Principes du traitement leucémies aiguës. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/traitements/les-principes-g-n-raux-du-traitement.html/> (2024).
49. INESSS\_LMA\_algo\_GN\_VF.pdf.
50. Stubbins, R. J., Francis, A., Kuchenbauer, F. & Sanford, D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr. Oncol.* **29**, 6245–6259 (2022).
51. CT-17367\_VYXEOS\_PIC\_INS\_Avis3\_CT17367.pdf.
52. CT-19429\_ONUREG\_PIC\_INS\_Avisdef\_CT19429.pdf.
53. Heuser, M. *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **31**, 697–712 (2020).

54. CT-16582\_RYDAPT\_LAM\_PIC\_INS\_Avis3\_CT16582.pdf.
55. Stone, R. M. *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* **377**, 454–464 (2017).
56. Pollyea, D. A. *et al.* Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **21**, 503–513 (2023).
57. Noguera, N. I. *et al.* Acute Promyelocytic Leukemia: Update on the Mechanisms of Leukemogenesis, Resistance and on Innovative Treatment Strategies. *Cancers* **11**, 1591 (2019).
58. CT-16115\_TRISENOX\_PIC\_EI\_Avis2\_CT16115.pdf.
59. Lo-Coco, F. *et al.* Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **369**, 111–121 (2013).
60. CT-18270\_XOSPATA\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18270.pdf.
61. Loke, J., Buka, R. & Craddock, C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front. Immunol.* **12**, (2021).
62. Transplantation de cellules-souches hématopoïétiques - Immunologie; troubles allergiques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-hématopoïétiques>.
63. CHRU de Tours. Cancérologie. Les greffes de moelles. *La Cancérologie au CHRU de Tours* <https://www.chu-tours.fr/cancerologie/traitements-les-greffes-de-moelles/>.
64. Stem Cell Transplant for Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/bone-marrow-stem-cell-transplant.html>.
65. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Leucémies aiguës & greffes de moelle. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/traitements/les-greffes.html/> (2024).
66. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Greffe de cellules souches pour la leucémie myéloïde aiguë. *Société canadienne du cancer* <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-myeloid-leukemia-aml/treatment/stem-cell-transplant> (2022).
67. Hofmann, S. *et al.* Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Acute Myeloid Leukemia (AML). *J. Clin. Med.* **8**, 200 (2019).
68. Huang, R. *et al.* Recent advances in CAR-T cell engineering. *J. Hematol. Oncol.* **13**, 86 (2020).
69. Cellules CAR T: Ingénierie des cellules immunitaires pour traiter le cancer - NCI. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> (2013).
70. Majumder, A. Evolving CAR-T-Cell Therapy for Cancer Treatment: From Scientific Discovery to Cures. *Cancers* **16**, 39 (2024).
71. PhD, A. R. The structure of CAR-T cells. *ProteoGenix* <https://www.proteogenix.science/scientific-corner/car-t/car-t-structure/> (2021).

72. Thérapie par cellules CAR-T - Service d'hématologie aux HUG - HUG. <https://www.hug.ch/hematologie/therapie-par-cellules-car-t>.
73. Fischer, J. W. & Bhattarai, N. CAR-T Cell Therapy: Mechanism, Management, and Mitigation of Inflammatory Toxicities. *Front. Immunol.* **12**, (2021).
74. VENCLYXTO (vénetoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde). *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclyxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide).
75. VIDAZA (azacitidine), antimétabolite. *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2777959/fr/vidaza-azacitidine-antimetabolite](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2777959/fr/vidaza-azacitidine-antimetabolite).
76. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naive Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy - AdisInsight. <https://adisinsight.springer.com/trials/700279836>.
77. Megías-Vericat, J. E., Ballesta-López, O., Barragán, E., Martínez-Cuadrón, D. & Montesinos, P. Tyrosine kinase inhibitors for acute myeloid leukemia: A step toward disease control? *Blood Rev.* **44**, 100675 (2020).
78. Maiti, A. *et al.* Triplet therapy with venetoclax, FLT3 inhibitor and decitabine for FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* **11**, 25 (2021).
79. Zhao, J. C. *et al.* A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* **52**, 100905 (2022).
80. Wouters, B. J. Targeting IDH1 and IDH2 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Emerging Options and Pending Questions. *HemaSphere* **5**, e583 (2021).
81. Montesinos, P. *et al.* Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **386**, 1519–1531 (2022).
82. TIBSOVO (ivosidenib) - Leucémie aigüe myéloïde (LAM). *Haute Autorité de Santé* [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam).
83. Commissioner, O. of the. FDA approves new targeted treatment for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *FDA* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-targeted-treatment-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia> (2024).
84. Phase 3 IDHENTIFY Study Fails to Meet Primary End Point of Overall Survival. *Cancer Network* <https://www.cancernetwork.com/view/phase-3-idhidentify-study-fails-to-meet-primary-end-point-of-overall-survival> (2020).
85. Idhifa | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idhifa> (2020).
86. Fernandez, S. *et al.* Targeting Tyrosine Kinases in Acute Myeloid Leukemia: Why, Who and How? *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 3429 (2019).
87. Inhibiteurs de Protéines Kinases. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases>.

88. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Les kinases et leur inhibition en cancérologie. *Infocancer* <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-kinases-et-leur-inhibition.html/> (2024).
89. Fernandez, S. *et al.* Targeting Tyrosine Kinases in Acute Myeloid Leukemia: Why, Who and How? *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 3429 (2019).
90. Alberts, B. *Molecular Biology of the Cell.* (W.W. Norton & Company, New York, 2017). doi:10.1201/9781315735368.
91. Découverte de la double hélice de l'ADN : Watson et Crick | Apprenez les sciences avec Scitable. <http://www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397>.
92. A Brief Guide to Genomics. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/A-Brief-Guide-to-Genomics>.
93. Li, G. & Zhu, P. Structure and organization of chromatin fiber in the nucleus. *FEBS Lett.* **589**, 2893–2904 (2015).
94. Lodish, H. *et al.* *Molecular Cell Biology.* (Macmillan Learning, 2016).
95. Deans, C. & Maggert, K. A. What do you mean, 'epigenetic'? *Genetics* **199**, 887–896 (2015).
96. Bird, A. Perceptions of epigenetics. *Nature* **447**, 396–398 (2007).
97. Kornberg, R. D. Chromatin Structure: A Repeating Unit of Histones and DNA. *Science* **184**, 868–871 (1974).
98. Difference Between Euchromatin and Heterochromatin - Rajus Biology. <https://rajusbiology.com/euchromatin-and-heterochromatin/> (2024).
99. Intron Retention: a common cause for cancer. <https://www.zmescience.com/medicine/genetic/intron-retention-cancer-25012016/>.
100. Saitou, N. Replication, Transcription, and Translation. in *Introduction to Evolutionary Genomics* (ed. Saitou, N.) 3–21 (Springer International Publishing, Cham, 2018). doi:10.1007/978-3-319-92642-1\_1.
101. Fneich, S. La contribution de l'épigénétique dans l'expression des variants phénotypiques essentiels pour l'interaction : Schistosoma mansoni / Biomphalaria glabrata. (Université de Perpignan Via Domitia, 2014).
102. Latchman, D. S. Transcription factors: An overview. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **29**, 1305–1312 (1997).
103. Lambert, S. A. *et al.* The Human Transcription Factors. *Cell* **172**, 650–665 (2018).
104. Les effets des mutations sur le phénotype : exemple des mutations sur la régulation de l'expression des gènes. *myMaxicours* <https://www.maxicours.com/se/cours/les-effets-des-mutations-sur-le-phenotype-exemple-des-mutations-sur-la-regulation-de-l-expression-des-genes/>.
105. Sarkar, S. *et al.* Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 21087–21113 (2013).

106. Herceg, Z. & Vaissière, T. Epigenetic mechanisms and cancer: An interface between the environment and the genome. *Epigenetics* **6**, 804–819 (2011).
107. Guo, M., Peng, Y., Gao, A., Du, C. & Herman, J. G. Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomark. Res.* **7**, 23 (2019).
108. Liu, X. *et al.* Role of epigenetic in leukemia: From mechanism to therapy. *Chem. Biol. Interact.* **317**, 108963 (2020).
109. Ballabio, E. & Milne, T. A. Molecular and Epigenetic Mechanisms of MLL in Human Leukemogenesis. *Cancers* **4**, 904–944 (2012).
110. Mehdipour, P., Santoro, F. & Minucci, S. Epigenetic alterations in acute myeloid leukemias. *FEBS J.* **282**, 1786–1800 (2015).
111. Dharmarajan, V. & Cosgrove, M. Biochemistry of the Mixed Lineage Leukemia 1 (MLL1) Protein and Targeted Therapies for Associated Leukemia. in (2011). doi:10.5772/19754.
112. de Boer, J., Walf-Vorderwülbecke, V. & Williams, O. In focus: MLL-rearranged leukemia. *Leukemia* **27**, 1224–1228 (2013).
113. Chung, Y. R., Schatoff, E. & Abdel-Wahab, O. Epigenetic alterations in hematopoietic malignancies. *Int. J. Hematol.* **96**, 413–427 (2012).
114. Winters, A. C. & Bernt, K. M. MLL-Rearranged Leukemias—An Update on Science and Clinical Approaches. *Front. Pediatr.* **5**, (2017).
115. Zhang, Y., Chen, A., Yan, X.-M. & Huang, G. Disordered epigenetic regulation in MLL-related Leukemia. *Int. J. Hematol.* **96**, 428–37 (2012).
116. Tsai, C. T. & So, C. W. E. Epigenetic therapies by targeting aberrant histone methylome in AML: molecular mechanisms, current preclinical and clinical development. *Oncogene* **36**, 1753–1759 (2017).
117. Cierpicki, T. & Grembecka, J. Challenges and opportunities in targeting the menin-MLL interaction. *Future Med. Chem.* **6**, 447–462 (2014).
118. Menin Inhibitors Have Potential to Become the Next Class of Targeted Therapy in AML. *Targeted Oncology* <https://www.targetedonc.com/view/menin-inhibitors-have-potential-to-become-the-next-class-of-targeted-therapy-in-aml> (2022).
119. Center, R. P. C. C. Study Highlights Promising New Treatment Option for Patients With Treatment-Resistant Acute Myeloid Leukemia. <https://www.prweb.com/releases/study-highlights-promising-new-treatment-option-for-patients-with-treatment-resistant-acute-myeloid-leukemia-302263316.html>.
120. Revumenib Shows Promise for Advanced Acute Myeloid Leukemia - NCI. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2023/revumenib-menin-inhibitor-advanced-aml> (2023).
121. Brzezinka, K. *et al.* Characterization of the Menin-MLL Interaction as Therapeutic Cancer Target. *Cancers* **12**, 201 (2020).
122. Soto-Feliciano, Y. M. *et al.* A Molecular Switch between Mammalian MLL Complexes Dictates Response to Menin–MLL Inhibition. *Cancer Discov.* **13**, 146–169 (2023).

123. Issa, G. C. *et al.* Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). *J. Clin. Oncol.* **0**, JCO.24.00826 (2024).
124. Goldberg et al. - 2023 - Komet-008 A Phase 1 Study to Determine the Safety.pdf.
125. Candoni, A. & Coppola, G. A 2024 Update on Menin Inhibitors. A New Class of Target Agents against KMT2A-Rearranged and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Hematol. Rep.* **16**, 244–254 (2024).
126. Syndax Pharmaceuticals. *A Phase 1&#x2F;2, Open-Label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Cohort Study of SNDX-5613 in Patients With Relapsed&#x2F;Refractory Leukemias, Including Those Harboring an MLL&#x2F;KMT2A Gene Rearrangement or Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation.* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065399> (2024).
127. Wang, E. S. *et al.* Ziftomenib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (KOMET-001): a multicentre, open-label, multi-cohort, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* **25**, 1310–1324 (2024).
128. Kura Oncology Announces Publication of Ziftomenib Phase 1 Results in The Lancet Oncology | Kura Oncology, Inc. <https://ir.kuraoncology.com/news-releases/news-release-details/kura-oncology-announces-publication-ziftomenib-phase-1-results>.
129. Ziftomenib Displays Early-Phase Efficacy in Relapsed or Refractory AML. *OncLive* <https://www.onclive.com/view/ziftomenib-displays-early-phase-efficacy-in-relapsed-or-refractory-aml> (2023).
130. Issa, G. C. *et al.* The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature* **615**, 920–924 (2023).
131. Issa, G. C. *et al.* Therapeutic implications of menin inhibition in acute leukemias. *Leukemia* **35**, 2482–2495 (2021).
132. Heckman, C. A. A menin-KMT2A inhibitor to overcome resistance. *Blood* **144**, 1139–1140 (2024).
133. Perner, F. *et al.* MEN1 mutations mediate clinical resistance to Menin inhibition. *Nature* **615**, 913–919 (2023).
134. Fluorescence Polarization Assays. <https://bpsbioscience.com/fluorescence-polarization-assays-principles-applications>.
135. Jabbour, E. *et al.* A First-in-Human Phase 1 Study of the Menin-KMT2A (MLL1) Inhibitor JNJ-75276617 in Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia Harboring KMT2A or NPM1 Alterations. *Blood* **142**, 57 (2023).
136. Kwon, M. C. *et al.* Preclinical efficacy of the potent, selective menin-KMT2A inhibitor JNJ-75276617 (bleximenib) in KMT2A- and NPM1-altered leukemias. *Blood* **144**, 1206–1220 (2024).
137. Lancet, J. *et al.* Covalent Menin Inhibitor Bmf-219 in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Acute Leukemia (AL): Preliminary Phase 1 Data from the Covalent-101 Study. *Blood* **142**, 2916 (2023).
138. Rausch, J. *et al.* Menin inhibitor ziftomenib (KO-539) synergizes with drugs targeting chromatin regulation or apoptosis and sensitizes acute myeloid leukemia with *MLL* rearrangement or *NPM1* mutation to venetoclax. *Haematologica* **108**, 2837–2843 (2023).

139. Kura Oncology, Inc. *Phase 1 Study of Venetoclax&#x2F;Azacitidine or Venetoclax in Combination With Ziftomenib or Standard Induction Cytarabine&#x2F;Daunorubicin (7+3) Chemotherapy in Combination With Ziftomenib for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05735184> (2024).
140. Zeidan, A. *et al.* AML-516 KOMET-007 Trial in Progress: A Phase I Study of Ziftomenib in Combination With Venetoclax or Venetoclax/Azacitidine, or Standard Induction Cytarabine/Daunorubicin (7+3) Chemotherapy in Combination With Ziftomenib, for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **23**, S308–S309 (2023).
141. Dzama, M. M. *et al.* Synergistic targeting of FLT3 mutations in AML via combined menin-MLL and FLT3 inhibition. *Blood* **136**, 2442–2456 (2020).
142. Kura Oncology, Inc. *Phase 1 Study to Determine the Safety and Tolerability of Ziftomenib Combinations for the Treatment of KMT2A-Rearranged or NPM1-Mutant Relapsed&#x2F;Refractory Acute Myeloid Leukemia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06001788> (2024).
143. Goldberg, A. D. *et al.* Komet-008: A Phase 1 Study to Determine the Safety and Tolerability of Ziftomenib Combinations for the Treatment of KMT2A-Rearranged or NPM1-Mutant Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood* **142**, 1553–1553 (2023).





Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

## **MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

### **LES INHIBITEURS DE MENINE DANS LES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES : UN ESPOIR EN HEMATOLOGIE ?**

#### **Résumé :**

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une maladie grave, souvent incurable, associée à un pronostic sombre. Bien que de nombreuses options thérapeutiques et des thérapies ciblées aient émergé ces dernières années, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la survie des patients atteints de LAM. Parmi les pistes explorées récemment, l'épigénétique joue un rôle crucial dans la différenciation des blastes, ce qui a mené au développement prometteur d'une nouvelle classe de traitements : les inhibiteurs de ménine. Lors des essais de phase 1 et 2, ces inhibiteurs ont montré des résultats encourageants, laissant espérer une possibilité de guérison pour certains patients. Cependant, des défis demeurent, notamment en raison de résistances observées face à ces nouvelles thérapies. Le développement de traitements de nouvelle génération pourrait surmonter ces résistances, apportant un réel espoir dans le domaine de l'hématologie.

#### **Summary :**

Acute myeloid leukemia (AML) is a severe, frequently incurable disease with a poor prognosis. Despite the emergence of multiple therapeutic strategies and targeted therapies in recent years, additional research is essential to improve overall survival in AML patients. One of the promising avenues explored recently is the role of epigenetics in blast cell differentiation, which has led to the development of a novel class of therapeutics: menin inhibitors. Phase 1 and 2 clinical trials of these inhibitors have yielded promising outcomes, suggesting a potential for remission in certain AML cases. Nevertheless, significant challenges remain, particularly due to the emergence of resistance mechanisms against these new agents. The advancement of next-generation therapies may help circumvent these resistances, offering substantial hope within hematology.