



# De la cytogénétique à la thérapie ciblée

30 ans de recul

V Eclache

# Leucémie Myéloïde Chronique

## d'une leucémie mortelle à une maladie « guérissable »

1991 : 1<sup>er</sup> caryotype à St Antoine patient LMC

Traitements HU, INF, ARAc

Réponse cytogénétique Majeure (<36% de cel Ph +)

Allogreffe de Moelle pour les patients jeunes (< 50-55 ans)

Transformation aigue résistante au traitement

2001: 1<sup>er</sup> essais cliniques d'un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (IM)

2003 : IM > INF –ARAC (O Brien et F Guilhot, New Engl J Med)

Réponse Moléculaire Majeure voire complète

Anomalies cytogen dans les cellules Ph – (Terre et al, 2004)

Résistances : Mutations dans le domaine ABL et autres R (C Roche, 2004)

ITK de 2<sup>ème</sup> génération (Dasa et Nilotinib)

ITK de 3<sup>ème</sup> génération (Bosu, Ponatinib seul actif sur la mut T315I)

2020 : Aciminib inhibiteur allostérique

# Leucémie Aiguë lymphoblastique B

LAL PH+ pronostic effroyable dans les années 1990

Bénéfice du traitement par ITK ajouté à la chimiothérapie à l'induction et la consolidation

Intérêt dans certaines LAL Ph like

## PERSPECTIVES

Vers un traitement « chemofree » : Ponatinib + Blinatumumab (Ac bispcéfique anti CD3 et CD19)

Chez l'adulte essais en cours

LAL non Ph de haut risque KMT2A : intérêt du Blinatumumab en cours d'essais

# Syndromes Myélodysplasiques

2004: Arrivée de P FENAUX

Début du protocole LENALIDOMIDE dans les SMD avec del 5q isolée

2006 : Résultats de l'étude (List et al, NEJM)

Indépendance transfusionnelle et Réponse cytogénétique complète

Extension aux del(5q) + une autre anomalie non défavorable

2009 : 15-20% des patients acquièrent une anomalie *TP53* (mutation) et évoluent vers une LAM avec K cplx (Jäderon)

2020 : Essais de LEN dans les del(5q) avant dépendance transfusionnelle

Perspectives

Inhibiteur de télomérase SMD non 5q-: bonne réponse des SMD *SF3B1* mut

Rôle majeur de la cytogénétique dans les index pronostiques

# Leucémie Aiguë Myéloïde

1987 : ATRA + chimiothérapie dans les LAM avec t(15;17) *PML::RARA* (Zywang et al)

1997 : ATRA + AS203 (Chen GQ et al) 90 % de rémission et guérisons complètes

Autres LAM : chimiothérapie +/- allogreffe en fonction des facteurs pronostiques  
place de la cytogénétique dans les protocoles

2010 Mutations décisionnelles pour les K « intermédiaires »

2015 : Inhibiteurs *FLT3* (Midostaurine, Gilteritinib et suivants)

Inhibiteurs *IDH1* et 2 (Esaanidénib, Ivosidenib)

LAM Réfractaires/ Mutations *TP53* et *KMT2A*

Essais d'Inhibiteur de Menin coopération avec *KMT2A* (Revumenib\*) serait également actif sur les mutations de *NPM1*

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

2000-10 l'Immunochimiothérapie FLUDARABINE CYCLOPHOSPHAMIDE associé au RITUXIMAB  
traitement (RFC) référence pour les patients stade B et C  
pb de tolérance, de toxicité et risque de cancer 2aires.

Publication de Döhner en 2000 dans NEJM, sur les facteurs pronostiques dans la LLC  
développement de la FISH pour stratifier les malades

2005 STIC LLC (S Raynaud. F NGUYEN ...)

Patients avec del(17p) rechutent et sont réfractaires aux TTR type RFC  
Allogreffe, Anti CD 52 ou Bendamustine en fonction de l'âge et fitness

2008 Rôle des mutations de *TP53* dans la résistance à la Fluda

2009 Recherche sur les voies de signalisation impliquées dans la LLC  
essais d'Inhibiteurs BTK, PI3Kinase, Sylk...

2010 Autres mutations de la LLC et sous clones cytogénétiques (Rossi, WANG NEJM)  
Impact des k complexes (ERIC , Blood 2019, N Guyen)

# Traitement ciblés dans la LLC

2012 Etudes cliniques avec Ibrutinib en rechute puis maintenant en 1<sup>ère</sup> ligne patients avec ou sans anomalies de *TP53* (Byrd, *NEJM*, 2014)

Mutation de BCR et de la PLCgamma entraine une R à Ibru (Woyach JA, *NEJM*, 2014)  
Inhibiteurs de 2<sup>ème</sup> génération moins toxiques (Acala-, Zanu-brutinib ...)

BCL2 anti-apoptotique hyperexprimé dans la LLC (même en dehors de la t(14;18))  
Anti BCL2 (Venetoclax) administré seul ou en association (Roberts WA, *NEJM* 2016)  
Résistance / mutation de *BCL2* et amplification 1q23 (*MCL1*)

# Défis pour demain

## **Biologiques : choix de la meilleure technique**

Cytogénétique vs cartographie optique du génome

Place de la FISH et de la CGH

Séquençage haut débit WGS ou séquençage ciblé (26 vs 40 vs ? Gènes)

RNAseq

## **Thérapeutiques : les résistances au traitement**

*TPS3; RAS; KMT2A; EVI1...*

**Moins de chimiothérapie TTR de plus en plus adaptés**

## Intérêt de participer aux groupes coopérateurs cliniques et biologiques

- FILMC
- GFM
- GOELAMS/ Alpha
- FILO
  
- GFCH



# Remerciements

Merci pour votre attention

Un grand merci pour tous les gentils messages que vous m'avez adressé  
Mille mercis pour les super cadeaux, je suis très touchée.

Bonne continuation