

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Alexandre MARANDAS

Né le 29/12/1995 à Montauban (82)

TITRE

Immunophénotype des leucémies aiguës myéloblastiques : quelles cibles
potentielles pour des anticorps thérapeutiques en 2024 ?

Présentée et soutenue publiquement le 11/04/2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Olivier HERAULT, Hématologie, transfusion, Faculté de Médecine -
Tours

Membres du Jury :

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, transfusion, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Amélie FOUCAULT, Hématologie, transfusion, MCU-PH, Faculté de Pharmacie – Tours

Directeur de thèse : Docteur Cédric AUMONT, Hématologie, transfusion, PH, CHU –
Tours

Résumé :

Introduction : Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies dues à la prolifération clonale de progéniteurs des cellules sanguines. Le traitement classique des LAM comprend de la chimiothérapie intensive éventuellement associée à une greffe de CSH. De nouvelles approches thérapeutiques, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie offrent des options prometteuses dans le cadre de la médecine personnalisée. Cette étude vise à explorer l'utilisation potentielle d'anticorps monoclonaux déjà présents sur le marché dans le traitement des LAM en identifiant de nouvelles cibles pertinentes.

Méthode : Une liste de 156 anticorps thérapeutiques a été étudiée dans la littérature de la base de données PubMed afin de chercher leur intérêt dans les LAM. Les niveaux d'expression des gènes des cibles de ces anticorps dans les blastes de LAM ont été recherché dans la base de données BloodSpot.

Résultats : Une liste d'anticorps thérapeutiques a été établie à partir du LabEx MabImprove, comprenant 156 anticorps ciblant 94 antigènes différents. Des recherches ont été menées pour déterminer si certains de ces antigènes étaient exprimés dans les blastes des LAM : treize cibles ont été identifiées dans la littérature. Les gènes de toutes les cibles ont ensuite été évalués en utilisant la base de données BloodSpot. Parmi les 83 gènes testés, un seul, FOLR1, a retenu notre attention en raison de son expression plus élevée dans les blastes de LAM par rapport aux cellules sanguines normales, et de son statut de cible thérapeutique approuvée. Le gène FOLR1 code pour le récepteur alpha des folates (FR α), crucial dans le transport des folates à l'intérieur des cellules. FR α est la cible d'un anticorps thérapeutique : le mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®). Ce dernier est un anticorps thérapeutique utilisé dans le traitement du cancer ovarien résistant aux sels de platine. Il cible le récepteur alpha des folates et contient une molécule anti-tubuline qui perturbe la division cellulaire.

Discussion : Cette étude révèle une forte expression de FOLR1 dans les blastes des LAM, cependant des recherches supplémentaires par cytométrie en flux seront nécessaires afin de confirmer l'expression protéique de FR α dans les blastes de LAM et ainsi son potentiel intérêt comme cible thérapeutique.

Summary :

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) are hemopathies caused by clonal proliferation of blood cell progenitors. Conventional treatment of AML involves intensive chemotherapy, possibly combined with HSC transplantation. New therapeutic approaches, such as targeted therapies and immunotherapy, offer promising options in the context of personalized medicine. This study aims to explore the potential use of monoclonal antibodies already on the market in the treatment of AML by identifying new relevant targets.

Method: A list of 156 therapeutic antibodies was searched in the literature of the PubMed database for their relevance in AML. The expression levels of the genes of the targets of these antibodies in AML blasts were searched in the BloodSpot database.

Results: A list of therapeutic antibodies was compiled from the LabEx MablImprove, comprising 156 antibodies targeting 94 different antigens. Research was carried out to determine whether any of these antigens were expressed in AML blasts: thirteen targets were identified in the literature. The genes of all the targets were evaluated using the BloodSpot database. Of the 83 genes tested, only one, FOLR1, came to our attention because of its higher expression in AML blasts compared with normal blood cells, and its status as an approved therapeutic target. The FOLR1 gene codes for the folate receptor alpha (FR α), which is crucial for the transport of folate within cells. FR α is the target of a therapeutic antibody: mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®). The latter is a therapeutic antibody used in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer. It targets the alpha folate receptor and contains an anti-tubulin molecule that disrupts cell division.

Discussion : This study reveals strong expression of FOLR1 in AML blasts, but further research using flow cytometry will be required to confirm protein expression of FR α in AML blasts and thus its potential interest as a therapeutic target.

Mots clés : leucémie aiguë myéloblastique, LAM, FOLR1, mirvetuximab soravtansine

Abréviations :

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

LDH : lactate déshydrogénase

FISH : fluorescence in situ hybridization

NGS : next-generation sequencing

CSH : cellule souche hématopoïétique

AMM : autorisation de mise sur le marché

FR α : récepteur alpha des folates

FOLR1-CFTD : FOLR1-related cerebral folate transport deficiency

FDA : Food and Drug Administration

ADC : antibody-drug conjugate

THF : tétrahydrofolate

CHC : carcinome hépato-cellulaire

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEIX de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Olivier HERAULT,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Emmanuel GYAN,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'y apporter votre expertise de clinicien.

Madame le Docteur Amélie FOUCAULT,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, et pour tous les conseils que tu m'as apporté en stage.

Monsieur le Docteur Cédric AUMONT,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton accompagnement, ta disponibilité, tes conseils et ta bienveillance.

Merci à Mr Frédéric PICOU pour toute l'aide que tu m'as apporté au cours de ce travail.

Merci à toutes les équipes des laboratoires m'ayant accueilli en stage tout au long de mon internat, j'y ai passé d'excellents semestres.

A mes proches,

A mes parents, Claire et Olivier, pour votre présence et votre soutien depuis toujours. Cette réussite je la tiens en grande partie de vous, j'espère vous avoir rendu fier.

A ma sœur, Ondine, pour nos 23 ans de chamailleries. Tu t'es lancé dans les mêmes galères, tu pourras toujours compter sur moi.

A toute ma famille pour leur soutien.

A mes amis,

A Louis, tu m'accompagnes depuis notre premier jour en PACES, et même si tu as décidé de t'exiler à l'autre bout de la France j'espère que notre amitié durera encore longtemps.

A JD, Antoine, Léo et Vincent, pour tous les moments inoubliables qu'on a passés ensemble.

A Surendhar, pour ces 1 an et demi de coloc' à Orléans et à Tours.

A tous mes autres co-internes avec qui j'ai passé d'excellents moments tout au long de mon internat (Clémence, Nicolas, Capucine, Arthur, Laura, Inès, Clara, Simon, Alexandra, Lyna, Alexandre, Julien, Quentin et tous ceux que j'oublie).

Table des matières

Introduction	14
Figure I : Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux	16
Matériels et méthodes	19
Résultats	19
Figure II : Schéma représentatif de la stratégie d'identification de nouvelles cibles d'anticorps thérapeutiques déjà en place sur le marché, dans le cadre de la LAM	19
Table I : Liste des 13 cibles déjà décrites dans la littérature comme pouvant être exprimées dans les blastes de LAM	21
Figure III : Schéma représentatif de la stratégie d'identification de gènes exprimés dans les blastes de LAM	24
Figure IV : Graphique représentant le niveau d'expression du gène FOLR1 dans les différents types de LAM par rapport aux cellules hématopoïétiques normales	25
FOLR1	27
Mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®)	29
Figure V : Structure chimique du mirvetuximab soravtansine	28
Métabolisme de l'acide folique	31
Figure VI : Structure chimique de l'acide folique	30
Discussion	32
Conclusion	35
Références	36
Annexe 1	39
Table SI : Liste des 156 anticorps thérapeutiques utilisés dans cette étude	39
Annexe 2	42
Annexe 3	44
Table SII : Liste des 83 gènes étudiés dans la base de données BloodSpot	44
Annexe 4	47
Table SIII : Effets indésirables liées au traitement, résultats de l'étude SORAYA	47
Table SIV : Effets indésirables les plus fréquents (≥ 10%), résultats de l'étude SORAYA	47

Introduction

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un ensemble d'hémopathies malignes dues à la prolifération clonale de progéniteurs des cellules sanguines (nommés blastes), aboutissant à leur accumulation dans la moelle osseuse, le sang et éventuellement d'autres organes. Le mécanisme pathologique des LAM implique des altérations génétiques (mutations ponctuelles, réarrangements chromosomiques, anomalies du nombre de chromosomes), qui perturbent le processus de différenciation et de maturation des progéniteurs et précurseurs myéloïdes. Ces altérations génétiques participent à la transformation maligne des cellules progénitrices myéloïdes qui restent bloquées à un stade de différenciation immature et s'accumulent dans la moelle osseuse. Cela est évalué par l'étude de la moelle osseuse lors d'un myélogramme, la leucémie aiguë étant classiquement définie par un seuil de blastes supérieur à 20% dans le sang et/ou la moelle osseuse [1]. Ce seuil est cependant discuté actuellement et supprimé de la dernière classification OMS des hémopathies dans le cas des LAM avec anomalies cytogénétiques classantes [2].

L'accumulation des blastes dans la moelle osseuse provoque un remplacement progressif des cellules sanguines normales, impliquant des cytopénies. Cette insuffisance médullaire est responsable de l'apparition des symptômes des LAM, tels que l'anémie responsable de l'asthénie, la thrombopénie pouvant être responsable de manifestations hémorragiques ou la neutropénie pouvant être responsable d'infections. L'accumulation de blastes peut aussi être responsable d'un syndrome tumoral, comprenant la leucostase (accumulation intravasculaire de blastes se manifestant généralement par des signes de détresse respiratoire, des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma...), la CIVD ou le syndrome de lyse tumoral (se manifestant par une hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, augmentation des LDH et pouvant provoquer une insuffisance rénale aiguë) [3].

Les leucémies aiguës myéloblastiques touchent principalement les adultes avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans. Le taux d'incidence annuel est de 3 à 4 cas pour 100 000 habitants, cette incidence augmentant avec l'âge. Elles sont rares chez l'enfant, leur incidence annuelle est de sept cas pour un million chez les enfants de moins de 15 ans avec un petit pic de fréquence chez le nourrisson suivi d'une incidence stable entre 1 et 15 ans [4].

Les LAM sont des maladies graves, ayant un pronostic très hétérogène en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités et des caractéristiques de la LAM [5].

Le diagnostic des LAM est souvent évoqué par les données de l'hémogramme (cytopénies et/ou alarmes de l'automate de cytologie) et l'analyse morphologique du sang puis confirmé par l'analyse de la moelle osseuse en intégrant la quantité de blastes ainsi que leur morphologie. Les analyses spécialisées d'immunophénotypage, de cytogénétique (caryotype, FISH) et de biologie moléculaire (NGS) permettent d'obtenir un diagnostic plus précis [4].

Les LAM sont des maladies très hétérogènes qui nécessitent d'être classifiées. Les classifications étaient initialement basées sur les seuls critères morphologiques dans le sang et la moelle (classification FAB) [6]. L'essor de la cytométrie en flux, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis l'identification d'anomalies spécifiques, progressivement intégrées dans de nouvelles classifications dont la dernière en date est la classification OMS 2022 [2]. Cette dernière classe les différents types de LAM en fonction de critères morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires, permettant une stratification plus précise des patients en fonction du risque de rechute et du pronostic global de la maladie. En identifiant les caractéristiques spécifiques associées à un risque plus élevé ou plus faible de rechute, ces classifications aident à guider les décisions de traitement en permettant une approche plus personnalisée et adaptée à chaque patient.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux est une technique spécialisée qui permet de réaliser des analyses multiparamétriques sur des éléments (cellules, particules, constituants cellulaires...) présents en suspension dans un liquide et de les trier en une ou plusieurs sous-populations en fonction de différents critères (taille relative, granulosité, intensité de fluorescence...).

La technique consiste en la détection et la quantification d'antigènes à la surface et dans le cytoplasme ou le noyau de cellules préalablement marquées par des anticorps monoclonaux couplés à des fluorochromes. Deux paramètres sont analysés, apportant des informations sur la taille de la cellule (*forward angle scatter*, FAS ou FSC) et sur la structure ou granularité

cellulaire (*right angle scatter*, RAS ou SSC). Ces paramètres permettent de réaliser un fenêtrage sur la population cellulaire d'intérêt puis d'analyser les valeurs de fluorescence spécifiques de chacun des fluorochromes couplés aux anticorps monoclonaux utilisés. Les fluorochromes sont en effet capables d'absorber l'énergie lumineuse provenant du laser, puis de libérer cette énergie, appelée fluorescence, par émission de photons de longueur d'onde supérieure (Figure I).

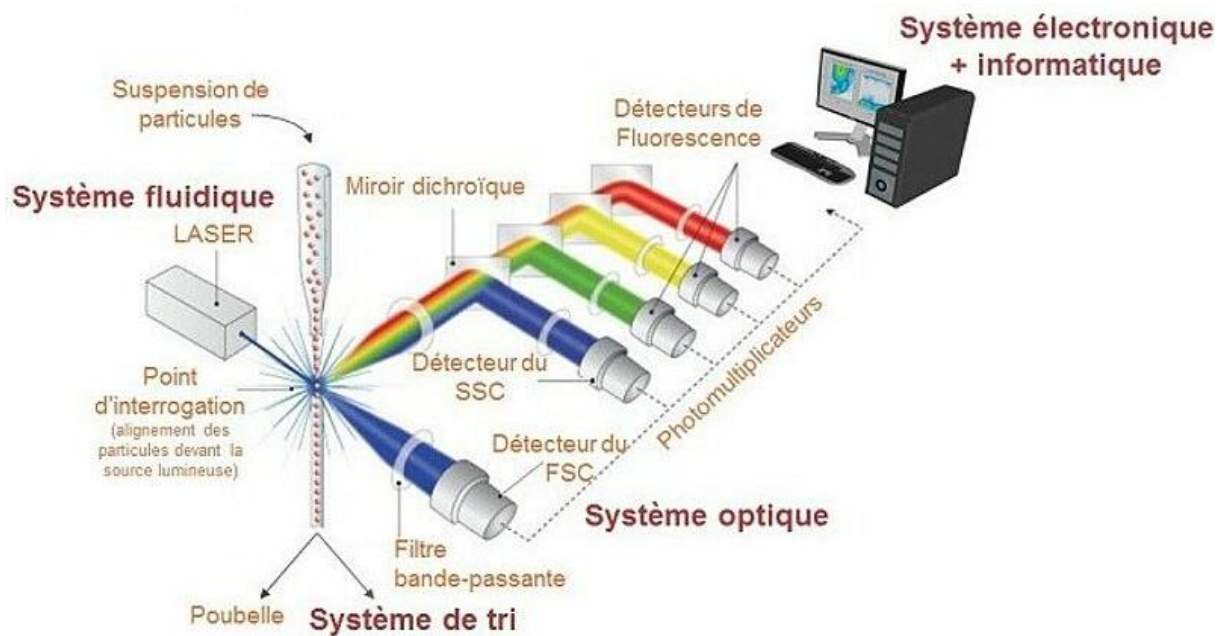


Figure I : Principe de fonctionnement d'un cytomètre en flux

L'immunophénotypage joue un rôle crucial dans le diagnostic des leucémies, en complément de l'analyse cytologique. Il permet de déterminer l'appartenance de la leucémie à une lignée cellulaire précise (lymphoïde, myéloïde, biphénotypique) et de préciser le niveau de différenciation afin de classer les différents types de leucémies. L'immunophénotypage permet également d'identifier la présence d'antigènes aberrants au sein des blastes, pouvant s'avérer utiles pour le suivi de la maladie résiduelle. Enfin, il permet de mettre en évidence certains marqueurs en vue d'une utilisation ciblée par anticorps thérapeutiques [7].

Le traitement classique de la LAM repose sur une combinaison de chimiothérapie intensive, de thérapie de soutien et, dans certains cas, de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le traitement commence généralement par une chimiothérapie d'induction intensive, visant à induire une rémission complète, définie par la disparition des symptômes de la maladie ainsi que par une absence de cellules blastiques dans le sang et la moelle osseuse. Les traitements couramment utilisés comprennent des combinaisons de médicaments cytotoxiques tels que l'anthracycline et la cytarabine. Après l'obtention d'une rémission complète, une chimiothérapie de consolidation est mise en place, généralement par cytarabine forte dose, dans l'objectif de prévenir la rechute. Pour les patients atteints de LAM à haut risque de rechute ou présentant des facteurs de risque spécifiques, tels que des anomalies cytogénétiques ou moléculaires défavorables, ou une réponse suboptimale au traitement initial, la greffe de CSH peut être envisagée comme une option thérapeutique [8].

De nouvelles approches thérapeutiques émergent pour améliorer le traitement classique des LAM, notamment les thérapies ciblant sélectivement des voies de signalisation. Par exemple, les inhibiteurs de FLT3 ont montré un intérêt dans le traitement des LAM portant des mutations activatrices de ce gène : l'étude de *Döhner et al.* a montré une augmentation de la médiane de survie de 13,2 à 36,2 mois pour les patients traités par chimiothérapie intensive et inhibiteur de FLT3 par rapport aux patients traités seulement par chimiothérapie intensive [9]. La midostaurine est un inhibiteur de protéine kinase ciblant FLT3, son autorisation de mise sur la marché (AMM) a été octroyée aux Etats-Unis et en Europe en 2017 pour une utilisation en association avec la chimiothérapie intensive classique dans le cas des LAM avec mutation FLT3 [10].

L'immunothérapie émerge également comme une stratégie prometteuse dans le traitement des LAM. Un anticorps monoclonal anti-CD33 (le gemtuzumab ozogamicine), est déjà utilisé dans le traitement de certaines LAM CD33⁺ en complément de la chimiothérapie intensive, augmentant la survie à 5 ans de 55,2% à 76,3% ($p=0,0005$) chez les patients présentant un pronostic favorable et de 34,1% à 39,4% ($p=0,007$) chez les patients à risque intermédiaire. Cependant il n'a pas été montré de bénéfice pour les patients de pronostic défavorable [11].

Ces approches d'immunothérapie sont centrales dans le cadre de la médecine personnalisée en cours de développement mais leur mise en place est longue et complexe.

Malheureusement, dans certains cas, il existe une résistance aux traitements conventionnels et nous nous trouvons dans une impasse thérapeutique, c'est pourquoi la recherche de nouvelles armes thérapeutiques est importante. La recherche et le développement de nouveaux traitements est longue et couteuse, nous avons donc voulu voir s'il n'existait pas d'éventuelles possibilités thérapeutiques dans l'arsenal médicamenteux déjà disponible. Nous avons donc orienté notre travail sur la recherche de médicaments déjà disponibles mais dont l'action sur les LAM n'est pas encore connue.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des anticorps thérapeutiques disponibles, ayant déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'objectiver un éventuel effet thérapeutique sur les blastes de LAM. Ce travail a permis de :

- Dresser une liste d'anticorps thérapeutiques utilisés chez l'Homme, toutes pathologies confondues
- Rechercher dans les bases bibliographiques si les cibles de ces anticorps étaient déjà décrites comme exprimées dans les blastes de LAM
- Identifier si certaines de ces cibles étaient différenciellement exprimées entre les blastes et les cellules normales du sang/de la moelle osseuse à partir de la base de données BloodSpot
- Étudier ces éventuelles nouvelles cibles dans le cas de LAM

Ainsi, ce travail précisera l'utilisation potentielle d'anticorps monoclonaux déjà disponibles sur le marché et leur potentiel remplacement dans le cadre de LAM.

Matériels et méthodes

Ce travail a permis de dresser, *via* le LabEx MabImprove, une liste non exhaustive de 156 anticorps thérapeutiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe, aux Etats-Unis, au Japon ou en Australie, toutes pathologies confondues (Annexe 1). Ces 156 anticorps représentaient un total de 94 cibles antigéniques différentes en raison de la redondance de cibles de plusieurs anticorps.

Nous avons utilisé la base de données PubMed afin d'étudier ces 94 cibles dans la littérature et rechercher si certaines d'entre elles étaient déjà décrites comme étant exprimées dans les blastes de LAM.

Dans un second temps, nous avons recherché les noms des gènes des 94 cibles antigéniques grâce à la base de données PubMed. Certaines cibles n'étant pas des cibles humaines (protéine S de SARS-CoV-2, protéine F du VRS...), elles ont été sorties de la liste et nous avons donc obtenu une liste de 83 gènes.

A partir de ces 83 gènes, nous avons consulté la base de données BloodSpot [12] afin de comparer les niveaux d'expression des gènes entre les cellules blastiques de LAM et les cellules hématopoïétiques normales [12]. Une limite d'expression minimale de 10 000 reads (log5) a été fixée arbitrairement comme seuil de détectabilité pour chaque gène.

Résultats

La première étape de cette étude a été de dresser une liste de 156 d'anticorps thérapeutiques *via* le LabEx MabImprove, ayant une AMM en Europe, aux Etats-Unis, au Japon ou en Australie. Plusieurs de ces anticorps ayant des cibles antigéniques identiques, ces 156 anticorps représentaient un total de 94 cibles antigéniques différentes.

Nous avons interrogé ces 94 cibles dans la littérature de la base de données PubMed afin de chercher si certaines d'entre elles avaient déjà été décrites comme étant exprimées dans les

blastés des leucémies aiguës myéloblastiques. L'objectif était de décrire de nouveaux marqueurs exprimés par les blastés, non testés dans les panels d'immunophénotypage actuels.

À la suite de ces recherches, nous avons identifié 13 cibles déjà décrites dans la littérature (Figure II).

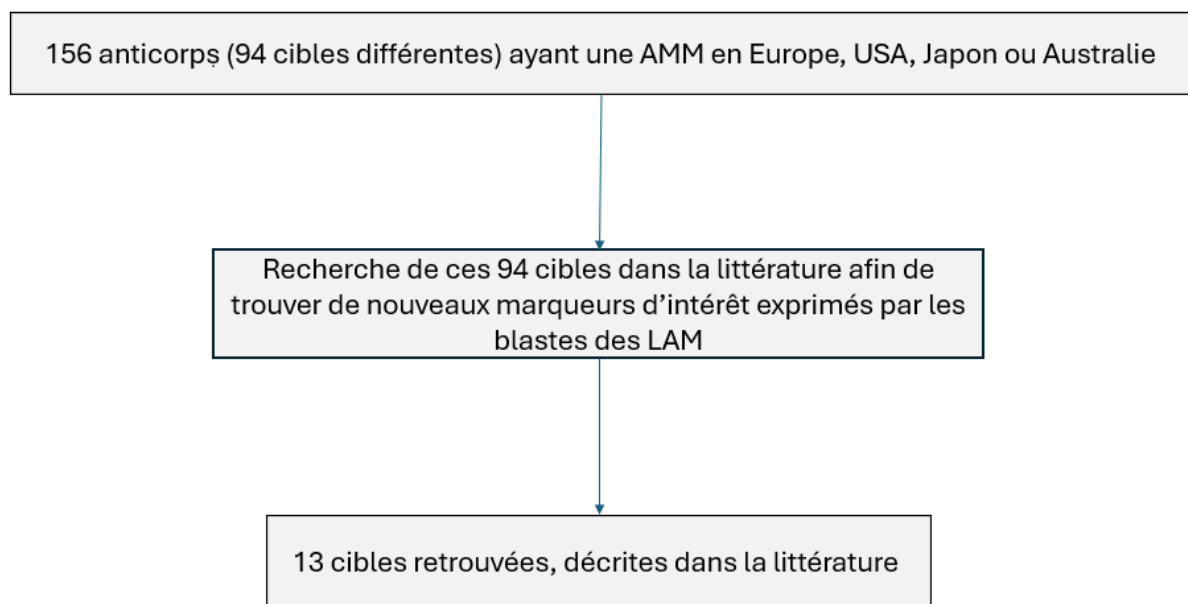


Figure II : Schéma représentatif de la stratégie d'identification de nouvelles cibles d'anticorps thérapeutiques déjà en place sur le marché, dans le cadre de la LAM. Sur 156 anticorps initiaux et 94 cibles protéiques, 13 cibles ont été décrites comme d'intérêt dans la LAM

Cible	Anticorps	Indication
CD33 [13]	gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)	LAM CD33 ⁺
CD19 [14]	inébilizumab (UPLIZNA®)	Trouble du spectre de la neuromyéélite optique
	loncastuximab tésirine (ZYNLONTA®)	Lymphome B diffus à grandes cellules
	tafasitamab (MINJUVI®)	Lymphome B diffus à grandes cellules
	blinatumomab (BLINCYTO®) (bispécifique CD3/CD19)	Leucémie aiguë lymphoblastique B
CD38 [15]	daratumumab (DARZALEX®)	Myélome
	isatuximab (SARCLISA®)	
CD4 [16]	ibalizumab (TROGARZO®)	Traitement du VIH multirésistant
Intégrine GPIIb/IIIa (α IIb β 3) (CD41) [17]	abciximab (REOPRO®)	Antiagrégant plaquettaire
CD25 [18]	basiliximab (SIMULECT®)	Prévention du rejet aigu de greffe d'organe
	daclizumab (ZINBRYTA®)	Sclérose en plaque
CD52 [19]	alemtuzumab (ex-MABCAMPATH®, LEMTADA®)	Sclérose en plaque
CD80/86 [20]	abatacept (ORENCIA®)	Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique
	bélatacept (NULOJIX®)	Prévention du rejet de greffe d'organe

PD-L1 (CD274) [21]	atézolizumab (TECENTRIQ®)	Carcinome urothélial, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cancer bronchique à petites cellules, cancer du sein, carcinome hépatocellulaire (CHC)
	avélumab (BAVENCIO®)	Carcinome urothélial, carcinome à cellules de Merkel
	durvalumab (IMFINZI®)	CBNPC, cancer des voies biliaires, CHC
CTLA-4 (CD152) [22]	ipilimumab (YERVOY®)	Mélanome, CBNPC, cancer colorectal...
	trémélimumab (IMJUDO®)	Carcinome hépatocellulaire, CBNPC
IGF-1R (CD221) [23]	téprotumumab (TEPEZZA®)	Orbitopathie dysthyroïdienne
RANKL [24]	dénosumab (PROLIA®, XGEVA®)	Ostéoporose
CD47 [25], [26]	magrolimab	Lymphome B diffus à grandes cellules

Table I : Liste des 13 cibles déjà décrites dans la littérature comme pouvant être exprimées dans les blastes de LAM

Parmi ces 13 cibles identifiées dans la littérature (Table I), certaines étaient déjà bien connues comme le CD33 qui est exprimé à la surface des cellules myéloïdes et qui est déjà la cible d'un traitement dans les LAM (le gemtuzumab ozogamicine) [13]. D'autres antigènes comme le CD38 et le CD52, ont aussi été testés dans plusieurs études en vue d'une utilisation comme cible thérapeutique, sans toutefois montrer de résultats significatifs. Une étude de *Farber et al.* [27] a montré une bonne efficacité anti leucémique du daratumumab (anti-CD38) in vitro, cependant in vivo, chez la souris, cette inhibition du CD38 n'a pas montré d'efficacité robuste que ce soit en monothérapie ou en association avec de la cytarabine. Une autre étude de *Tibes et al.* [28], réalisée sur une cohorte de 15 patients ayant une leucémie aiguë réfractaire CD52⁺ (dont 9 étaient des LAM), a montré une activité limitée de l'alemtuzumab (anti-CD52) en monothérapie dans les LAM. Concernant les 10 autres cibles, il n'existe que très peu de données dans la littérature concernant leur utilisation comme cible thérapeutique.

A la suite de cette recherche, aucune molécule n'a paru être un bon candidat en vue d'une utilisation comme cible thérapeutique, il a donc été décidé d'étudier l'expression des gènes des cibles de ces anticorps dans les blastes des LAM. Pour cela, le nom des gènes des 94 cibles antigéniques a été recherché grâce à la base de données PubMed et une liste 83 gènes a été obtenue (la différence de nombre étant due à la présence, dans notre liste, d'anticorps thérapeutiques ciblant des antigènes non humaines (protéine S de SARS-CoV-2, protéine F du VRS...)) (Annexe 3).

Les 83 gènes ont été testées au niveau de leur expression dans les blastes, *via* la base de données BloodSpot [12]. En effet, cette dernière fournit des profils d'expression génétique de gènes dans l'hématopoïèse saine et maligne. La base de données est subdivisée en plusieurs ensemble de données organisés par organisme d'origine (humain ou souris) et par statut pathologique. Tous les ensembles de données disponibles dans BloodSpot ont été générés à l'aide de puces à ADN, à l'exception d'un ensemble de données de souris qui a été généré par séquençage ARN. L'ensemble de données que nous avons utilisé pour cette étude comprenait seulement des résultats pour des cellules humaines [29].

Nous avons comparé le niveau d'expression des 83 gènes dans les blastes de différents types de LAM (LAM t(15;17), LAM inv(16), LAM t(8;21), LAM t(11q23) et LAM à caryotype complexe) par rapport aux cellules hématopoïétiques saines. Ces anomalies cytogénétiques représentent celles les plus couramment observées dans les LAM, certaines sont de bon pronostic : t(15;17), inv(16) et t(8;21), alors que la LAM t(11q23) et la LAM à caryotype complexe sont de pronostic défavorable. Le choix de ces différents types de LAM permet donc d'élargir les recherches à un maximum de patients, ayant des pronostics différents.

Parmi les 83 gènes :

- 65 avaient une expression dans les blastes de LAM inférieure à log 5, par exemple : CCR4 (récepteur aux chémokines CC), EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) ou encore KDR (gène du récepteur 2 du VEGF).
- 14 avaient une expression supérieure à log 5 mais ce niveau d'expression était identique voire supérieur dans les cellules matures, par exemple : IL6R (récepteur de l'interleukine 6), IL17RA (récepteur A de l'interleukine 17), TNFSF13B (B-cell activating factor (BAFF)), CD47.
- CD33, CD38 et CD52 avaient une expression supérieure à log 5, résultats concordant avec les premières recherches effectuées dans la littérature qui montraient une expression de ces antigènes à la surface des blastes de LAM, ainsi que les études déjà réalisées en vue d'une utilisation comme cible thérapeutique.

Finalement, avec les critères choisis, un seul gène a retenu notre attention : le gène FOLR1, ayant une expression supérieure à log5 et n'étant, à notre connaissance, pas encore décrit dans les LAM, aucune publication n'ayant été retrouvée dans les bases de données bibliographiques (Figure III).

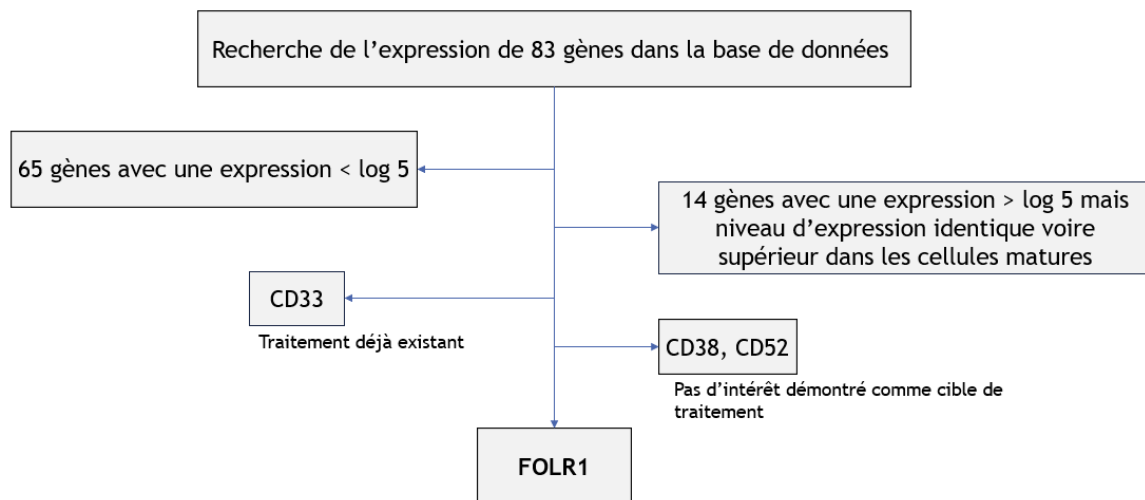


Figure III : Schéma représentatif de la stratégie d'identification de gènes exprimés dans les blastes de LAM. Sur les 83 gènes des cibles des anticorps thérapeutique, 65 gènes ont été écartés car peu/pas exprimés dans le cas des blastes de LAM, 14 gènes ont été écartés car présentant une expression plus forte dans le cadre de l'hématopoïèse normale. Un gène est ressorti de notre pipeline d'analyse : FOLR1.

Notre étude a permis l'identification d'un gène présentant une expression forte au niveau des cellules blastiques de LAM, ainsi qu'une expression plus faible dans les cellules hématopoïétiques normales, et étant la cible d'un anticorps thérapeutique possédant une AMM. Il s'agit de FOLR1, codant pour le récepteur alpha des folates (aussi nommé récepteur 1 des folates).

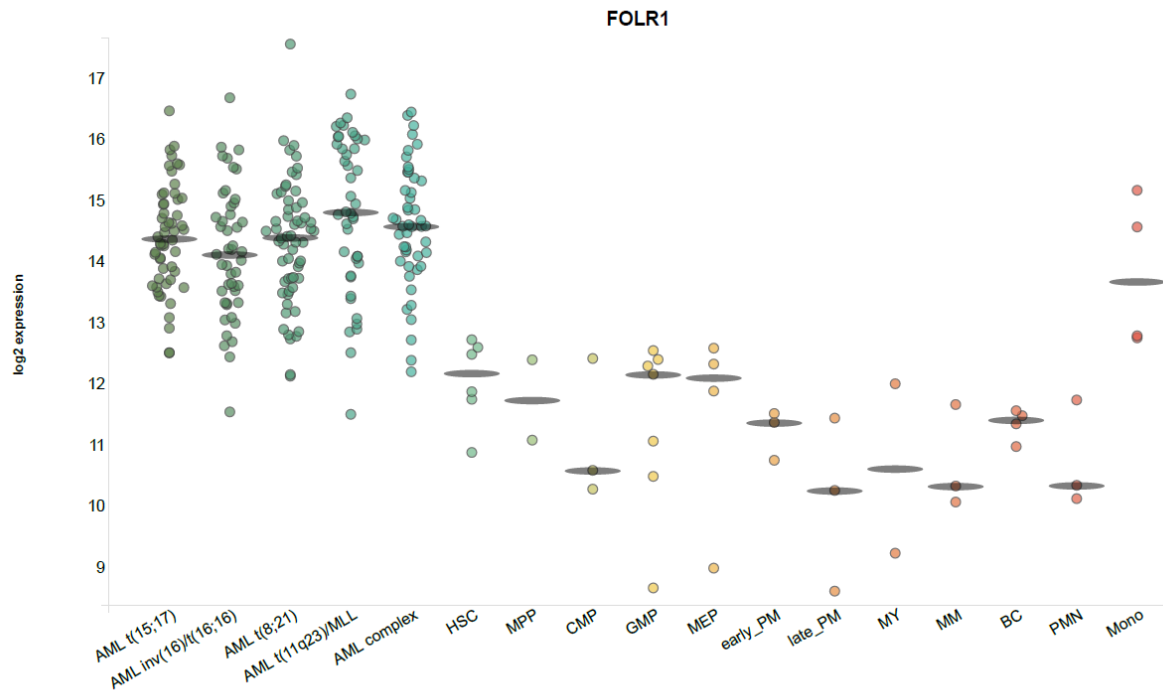


Figure IV : Graphique représentant le niveau d'expression du gène FOLR1 dans les différents types de LAM par rapport aux cellules hématopoïétiques normales (base de données BloodSpot)

FOLR1 est fortement exprimé et de manière relativement équivalente (log14/log15) dans tous les sous-types de LAM étudiés dans la base de données BloodSpot (Figure IV). Son expression est plus faible dans les cellules hématopoïétiques normales même si elle reste assez élevée (entre log10 et log12). L'expression de FOLR1 est légèrement plus forte dans les cellules hématopoïétiques jeunes (HSC, GMP, MEP) que dans les cellules matures (PMN), à l'exception des monocytes qui expriment fortement FOLR1.

FOLR1

Le gène FOLR1, également connu sous le nom de récepteur alpha des folates (FR α), est situé sur le bras long du chromosome 11. Il est composé de 7 exons : les exons 1 à 4 codent la région 5' non traduite (5'-UTR), tandis que les exons 4 à 7 codent pour la région codante, ou cadre de lecture ouvert (ORF). Il peut exister plusieurs variants de transcription dérivées de ce gène en raison de la présence de deux promoteurs, de plusieurs sites de démarrages de la transcription et de l'épissage alternatif des exons. Ces variants diffèrent par la longueur des régions 5' et 3' non traduites, mais ils partagent une séquence d'acides aminés identique, ce qui signifie qu'ils produisent tous la même protéine [30].

Le gène FOLR1 code pour le récepteur alpha des folates (FR α), une protéine de 257 acides aminés, qui est ancrée aux membranes cellulaires *via* une liaison glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) [31].

La protéine FR α joue un rôle essentiel dans l'absorption et le métabolisme des folates, en facilitant leur entrée dans les cellules. FR α permet la liaison des folates et de ses dérivés réduits afin d'assurer leur transport à l'intérieur des cellules. Les folates sont des cofacteurs indispensables pour de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la synthèse des bases nucléiques, la méthylation de l'ADN, et d'autres processus cellulaires indispensables à la croissance et la survie des cellules [31].

Des mutations autosomiques récessives ont été associées à une neurodégénérescence due à un déficit de transport des folates dans le cerveau. Le déficit en folate cérébral lié à FOLR1 (FOLR1-CFTD), résultant d'une perte de fonction de la protéine du récepteur alpha du folate, provoque une carence en folate cérébral en l'absence d'une carence en folate systémique [32]. Les personnes atteintes d'un déficit en folate cérébral lié à FOLR1 non traité présentent des taux de folate dans le liquide céphalorachidien (LCR) très bas, provoquant une détérioration neurologique progressive avec des retards de développement et des troubles cognitifs progressifs, des troubles du comportement et des crises d'épilepsie. Les IRM

cérébrales mettent en évidence une atrophie ainsi qu'une hypomyélinisation cérébrale diffuse et des calcifications, suggérant une importance des folates dans la formation et la stabilité de la myéline [33], [34]. Cependant, le traitement par acide folinique peut permettre une amélioration, voire une régression complète des symptômes neurologiques lorsqu'il est instauré à un jeune âge [35], [36].

FOLR1-CFTD est une des causes de déficit en folates limité au système nerveux central. Les diagnostics différentiels englobent les troubles héréditaires qui altèrent soit le transport des folates à travers la barrière hémato-encéphalique [37], soit le métabolisme des folates dans le cerveau, ainsi que la carence cérébrale en folates associée à des anticorps dirigés contre le récepteur alpha des folates [38].

Le récepteur alpha des folates est exprimé essentiellement dans les poumons et les reins, mais également dans les glandes salivaires, le placenta, l'estomac et la thyroïde [30].

Il est également surexprimé dans certains cancers solides, faisant de lui une cible prometteuse pour le développement de nouveaux traitements [39] :

- Cancer épithélial de l'ovaire
- Cancer de l'endomètre
- Cancer du sein triple négatif
- Mésothéliome et cancer du poumon non à petite cellules

Il existe, à ce jour, un seul anticorps thérapeutique ciblant le récepteur alpha des folates et ayant une AMM : le mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®).

Mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®)

Cet anticorps thérapeutique est indiqué pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, positif au récepteur alpha des folates et résistant aux sels de platine, qui ont reçu 1 à 3 traitement systémiques antérieurs.

Cette indication a fait l'objet d'une approbation accélérée en fonction du taux de réponse tumorale et de la durabilité de la réponse par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis depuis novembre 2022, en se basant sur les résultats de l'étude SORAYA [40].

Le mirvetuximab soravtansine est un conjugué anticorps-médicament (ADC) dirigé contre le récepteur alpha des folates (FR α), composé de 3 éléments :

- Un anticorps monoclonal anti-FR α de sous-type IgG1
- Une molécule ciblant la tubuline, le DM4 (dérivé de la maytansine)
- Un agent de liaison, le sulfo-SPDB qui lie de manière covalente le DM4 à l'anticorps du mirvetuximab

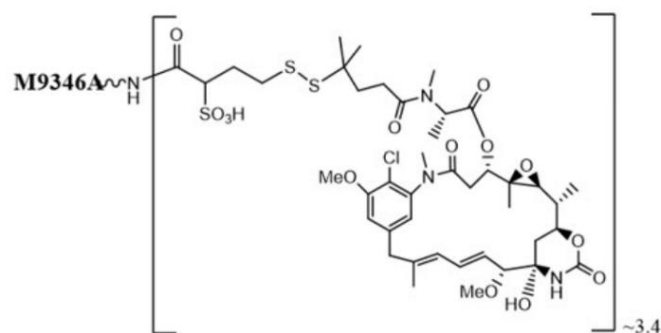


Figure V : Structure chimique du mirvetuximab soravtansine

Cet immunoconjugué cible et se lie au récepteur alpha des folates, puis est internalisé et scindé dans le cytoplasme pour libérer le DM4 (ou soravtansine), qui se lie aux tubulines et perturbe l'assemblage des tubulines en microtubules. Ce processus conduit à l'inhibition de la division cellulaire et à la mort par apoptose des cellules cancéreuses surexprimant FR α [41].

Les effets secondaires d'ELAHERE® ont été évalués dans l'étude SORAYA, une étude ouverte à un seul bras menée auprès de 106 patientes atteintes d'un cancer épithélial des ovaires, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire résistant aux sels de platine. Les patientes ont reçu ELAHERE® une fois toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La durée médiane du traitement était de 4,2 mois (intervalle : 0,7 à 13,3) [40].

Parmi les 106 patientes de l'étude, 86% ont présenté au moins un effet indésirable, quel que soit son grade et 30% ont présenté un événement indésirable sévère (grade $\geq$ 3). Des retards d'administration d'ELAHERE en raison d'un effet indésirable sont survenus chez 33% des patientes. Des réductions de dose ont été nécessaires chez 20% des patientes. L'arrêt définitif du traitement a été nécessaire chez 9% des patientes. Enfin, des effets indésirables mortels ont été observés dans 1% des cas (Annexe 4).

Ce traitement peut notamment être à l'origine d'effets indésirables oculaires graves (déficience visuelle, kératopathie, cataracte, uvéite, douleurs oculaires, photophobie, sécheresse oculaire). Dans l'étude SORAYA, 52% des patientes ont présenté des troubles de la vision ou une kératopathie, quel que soit leur grade. Cependant, aucunes séquelles oculaires permanentes n'ont été observées à l'arrêt du traitement.

Concernant ses effets indésirables hématologiques, l'étude a recensé 13% de neutropénies, 9% de thrombopénies et 8% d'anémies (tous grades confondus).

Parmi les autres effets secondaires les plus fréquents, il y a également les neuropathies périphériques (13% des patientes) et les troubles gastro-intestinaux (29% de nausées, 11% de vomissements, 22% de diarrhées).

Métabolisme de l'acide folique

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble, également appelée vitamine B9 ou acide ptéroylmonoglutamique, il est formé d'une base, la ptéridine, attachée à une molécule d'acide paraaminobenzoïque et une molécule d'acide glutamique (Figure VI). Il est le précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate (THF) essentiel à la synthèse des bases nucléiques, purines et pyrimidines, mais également la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine, la sérine et l'acide glutamique. L'Homme ne peut pas synthétiser d'acide folique, il est donc dépendant des sources alimentaires (légumes verts, fruits secs, foie...) [42].

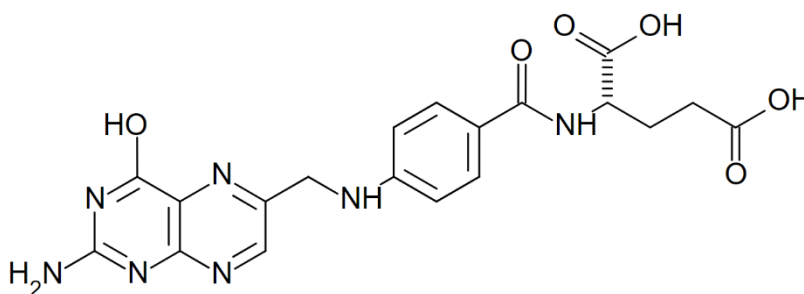


Figure VI : Structure chimique de l'acide folique

Les folates naturels, alimentaires, sont des polyglutamates. Ils sont transformés en tétrahydrofolates (THF) qui sont les formes actives, par la dihydrofolate réductase.

Dans la lumière intestinale, les folates sont déconjugués en monoglutamates par des glutamylcarboxypeptidase de la flore bactérienne puis ils sont absorbés :

- Par un système de transport actif (saturable, sensible au pH) au niveau du jéjunum proximal
- Par un mécanisme passif (non saturable) au niveau de l'iléon

Dans les cellules intestinales, les différentes formes de folates sont transformées en THF qui est la principale forme circulante [43].

Les folates plasmatiques sont :

- Libres pour 1/3 du total
- Liés à l'albumine et l'alpha2 macroglobuline
- Liés à des récepteurs des folates pour une petite quantité

Discussion

A partir de la liste des 156 anticorps thérapeutiques de laquelle nous sommes partis, 13 cibles ont été retrouvées dans la littérature comme étant exprimées dans les blastes des leucémies aiguës myéloblastiques. Parmi ces 13 cibles, certaines étaient déjà connues comme le CD33 qui est exprimé à la surface des cellules myéloïdes et qui est déjà la cible d'un traitement dans les LAM. D'autres, comme le CD38 et le CD52, ont aussi été testés dans différentes études en vue d'une utilisation comme cible thérapeutique, sans toutefois montrer de résultats significatifs. Concernant les 10 autres cibles, il n'existe que très peu de données dans la littérature concernant leur utilisation comme cible thérapeutique. Aucune des cibles trouvées ne nous ayant paru être un bon candidat en vue d'une utilisation comme cible thérapeutique, nous avons donc décidé d'étudier l'expression des gènes des cibles des 156 anticorps dans les blastes des LAM.

Parmi les 83 gènes étudiés dans la base de données de BloodSpot, nous avons mis en évidence une expression plus importante du gène FOLR1 dans les blastes de certains types de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM t(15;17), LAM inv(16), LAM t(8;21), LAM t(11q23) et LAM à caryotype complexe) par rapport aux cellules hématopoïétiques normales. Cependant, dans ces bases de données c'est une expression de l'ARNm qui est testée, cela ne présage donc pas nécessairement de l'expression de la protéine dans les blastes des LAM. Des analyses

complémentaires par immunophénotypage des blastes des LAM du CHU de Tours sont prévues, ce qui fera l'objet de mon travail de mémoire de DES.

L'expression du gène FOLR1 est plus importante dans les blastes de LAM mais il est aussi fortement exprimé dans les cellules myéloïdes matures. Nous nous sommes donc posé la question de potentiels effets secondaires hématologiques importants en cas d'utilisation comme cible thérapeutique, mais les résultats de l'étude SORAYA évaluant la sécurité d'ELAHERE® ont déjà montré la présence de peu d'effets indésirables hématologiques (13% de neutropénies, 9% de thrombopénies et 8% d'anémies tous grades confondus) [40]. Ce médicament peut cependant être responsable plus fréquemment d'effets indésirables oculaires pouvant être graves (52% de troubles de la vision ou de kératopathie), de neuropathies périphériques et d'effets secondaires gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée).

Une revue de la littérature concernant FOLR1 et les pathologies tumorales a été réalisée, et des éléments très intéressants ont été retrouvés.

Une étude de *Zhao et al.* [44] suggère l'implication de FOLR1 dans le microenvironnement tumoral : il serait impliqué dans le mécanisme de résistance du sorafenib, qui est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC). Les fibroblastes du microenvironnement sécrètent une chimiokine : CXCL12, qui augmenterait l'expression de FOLR1 dans les cellules de CHC induisant la résistance au sorafenib. Cependant le mécanisme de régulation de FOLR1 *via* CXCL12 reste peu clair.

CXCL12, également appelée *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1), est une chimiokine multifonctionnelle ayant comme récepteur CXCR4 qui joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques comme l'immunité, la régénération tissulaire, l'angiogenèse et le développement embryonnaire. En cas de dysfonction ou de régulation inappropriée, CXCL12 interviendrait dans la régulation de la progression maligne des cellules cancéreuses. Différentes études ont montré qu'une forte expression de CXCL12 pourrait favoriser la

résistance aux médicaments dans le cancer du pancréas, le cancer du sein et la leucémie aiguë lymphoblastique [45], [46].

Une deuxième étude de *Chu et al.* [47] confirme ces résultats en culture cellulaire : la surexpression de FOLR1 augmente de manière significative le taux de survie des cellules de CHC après traitement au sorafenib. En revanche, l'inhibition de l'expression de FOLR1 par siRNA (small interfering RNA) diminue le taux de survie des cellules de CHC traitées au sorafenib. Afin de comprendre le mécanisme à l'origine de cette résistance liée à FOLR1, une analyse par immunoprécipitation combinée à la spectrométrie de masse (coIP-MS) a été réalisée afin de détecter les protéines qui interagissent avec FOLR1. Des protéines impliquées dans les processus d'autophagie ont été identifiées (notamment la protéine LC3), suggérant une implication directe de FOLR1 dans l'activation de l'autophagie, responsable de la résistance au traitement.

Les deux études précédentes suggèrent une implication de FOLR1 dans le micro-environnement tumoral du carcinome hépatocellulaire, induisant une résistance au traitement par sorafenib. Le micro-environnement tumoral jouant un rôle très important dans les LAM [48], nous pouvons donc nous demander si FOLR1 ne pourrait pas aussi être impliqué dans des mécanismes de résistance aux chimiothérapies des leucémies aiguës myéloblastiques. Si tel est le cas, nous pourrions supposer un effet bénéfique à la mise en place d'un traitement combinant un anti-FR α à une chimiothérapie intensive, de la même manière que d'autres thérapies ciblées déjà en place comme le gemtuzumab ozogamicine ou la midostaurine.

Si un lien entre FOLR1 et le micro-environnement tumoral est avéré et que nous confirmons la présence de FR α sur les blastes de LAM en cytométrie en flux, nous pourrions prédire une résistance aux chimiothérapies en cas d'augmentation de son expression. Pour cela, la recherche de FR α dans les blastes devra être réalisée au diagnostic et en cas de rechute afin d'observer une éventuelle augmentation de son expression. Cela permettrait d'envisager la place de l'anticorps thérapeutique en cas de rechute associée à une augmentation d'expression de FR α .

Tout cela reste hypothétique mais sera vérifié dans la suite de notre travail.

Conclusion

A partir d'une liste de 156 anticorps thérapeutiques ayant une AMM toutes pathologies confondues, et à la suite de nos recherches dans les bases de données PubMed et BloodSpot, nous avons concentré notre attention sur le récepteur alpha des folates, codé par le gène FOLR1. Les résultats de cette étude montrent une expression plus importante du gène FOLR1 dans les blastes des LAM que dans les cellules hématopoïétiques normales, cependant, cela ne présage pas nécessairement de son expression protéique. Afin de démontrer l'expression du récepteur alpha des folates à la surface des blastes, il est nécessaire d'étudier son expression par cytométrie en flux.

La suite de ce travail sera donc d'étudier l'expression du récepteur alpha des folates par cytométrie en flux sur les blastes de LAM des patients du CHU de Tours, au diagnostic et à la rechute, afin d'envisager une place de l'anti-FR α dans les futures stratégies thérapeutiques.

Références

- [1] E. Estey et H. Döhner. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;10.1016/S0140-6736(06)69780-8.
- [2] J. D. Khoury *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;10.1038/s41375-022-01613-1.
- [3] I. De Kouchkovsky et M. Abdul-Hay. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016;10.1038/bcj.2016.50.
- [4] A. Khwaja *et al*. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;10.1038/nrdp.2016.10.
- [5] K. Sasaki *et al*. Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2022;10.1002/ajh.26395.
- [6] J. M. Bennett *et al*. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
- [7] X. Chen et S. Cherian. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. 2017;10.1016/j.clm.2017.07.003.
- [8] S. Shimony, M. Stahl, et R. M. Stone. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;10.1002/ajh.26822.
- [9] H. Döhner *et al*. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022;10.1182/bloodadvances.2022007223.
- [10] M. Levis. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017;10.1182/blood-2017-05-782292.
- [11] R. K. Hills *et al*. The addition of Gemtuzumab Ozogamicin to induction chemotherapy in acute myeloid leukaemia : an individual patient data meta-analysis of randomised trials in adults. *Lancet Oncol*. 2014;10.1016/S1470-2045(14)70281-5.
- [12] F. O. Bagger *et al*. BloodSpot: a database of gene expression profiles and transcriptional programs for healthy and malignant haematopoiesis. *Nucleic Acids Res*. 2016;10.1093/nar/gkv1101.
- [13] J. Liu, J. Tong, et H. Yang. Targeting CD33 for acute myeloid leukemia therapy. *BMC Cancer*. 2022;10.1186/s12885-021-09116-5.
- [14] G. Ma *et al*. Anti-CD19 chimeric antigen receptor targeting of CD19 + acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*. 2018;10.1016/j.lrr.2018.03.002.
- [15] A. Keyhani *et al*. Increased CD38 expression is associated with favorable prognosis in adult acute leukemia. *Leuk Res*. 2000;10.1016/s0145-2126(99)00147-2.
- [16] M. J. Arana Rosainz *et al*. Acute myeloid leukemia with mutated NPM1 mimics acute promyelocytic leukemia presentation. *Int J Lab Hematol*. 2021;10.1111/ijlh.13357.
- [17] N. Brouwer *et al*. Immunophenotypic analysis of acute megakaryoblastic leukemia: a EuroFlow study. *Cancers (Basel)*. 2022;10.3390/cancers14061583.
- [18] S.-I. Fujiwara *et al*. CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2017;10.1080/10245332.2016.1276240.
- [19] K. Blatt *et al*. Identification of campath-1 (CD52) as novel drug target in neoplastic stem cells in 5q-patients with MDS and AML. *Clin Cancer Res*. 2014;10.1158/1078-0432.CCR-13-2811.
- [20] F. Re *et al*. Expression of CD86 in acute myelogenous leukemia is a marker of dendritic/monocytic lineage. *Exp Hematol*. 2002;10.1016/s0301-472x(01)00768-8.

- [21] X. Yang, L. Ma, X. Zhang, L. Huang, et J. Wei. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2022;10.1186/s40164-022-00263-4.
- [22] S. Laurent *et al*. CTLA-4 expressed by chemoresistant, as well as untreated, myeloid leukaemia cells can be targeted with ligands to induce apoptosis. *Br J Haematol*. 2007;10.1111/j.1365-2141.2006.06472.x.
- [23] N. Chapuis *et al*. Autocrine IGF-1/IGF-1R signaling is responsible for constitutive PI3K/Akt activation in acute myeloid leukemia: therapeutic value of neutralizing anti-IGF-1R antibody. *Haematologica*. 2010;10.3324/haematol.2009.010785.
- [24] B. J. Schmiedel *et al*. Receptor activator for NF- κ B ligand in acute myeloid leukemia: expression, function, and modulation of NK cell immunosurveillance. *J Immunol*. 2013;10.4049/jimmunol.1201792.
- [25] S. Jaiswal *et al*. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell*. 2009;10.1016/j.cell.2009.05.046.
- [26] R. Majeti *et al*. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*. 2009;10.1016/j.cell.2009.05.045.
- [27] M. Farber *et al*. Targeting CD38 in acute myeloid leukemia interferes with leukemia trafficking and induces phagocytosis. *Sci Rep*. 2021;10.1038/s41598-021-01300-8.
- [28] R. Tibes *et al*. Activity of alemtuzumab in patients with CD52-positive acute leukemia. *Cancer*. 2006;10.1002/cncr.21901.
- [29] N. Rapin *et al*. Comparing cancer vs normal gene expression profiles identifies new disease entities and common transcriptional programs in AML patients. *Blood*. 2014;10.1182/blood-2013-02-485771.
- [30] FOLR1 folate receptor alpha - Gene - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2348>
- [31] FOLR1 - Folate receptor alpha | UniProt. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P15328/entry>
- [32] S. Pope, R. Artuch, S. Heales, et S. Rahman. Cerebral folate deficiency: analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 2019;10.1002/jimd.12092.
- [33] S. Mafi *et al*. Pharmacoresistant epilepsy in childhood: think of the cerebral folate deficiency, a treatable disease. *Brain Sci*. 2020;10.3390/brainsci10110762.
- [34] V. K. Gowda, B. Natarajan, V. M. Srinivasan, et S. K. Shivappa. Treatable neurodegenerative disorder: cerebral folate transport deficiency--two children from Southern India. *J Pediatr Neurosci*. 2021;10.4103/jpn.JPN_76_20.
- [35] R. Steinfeld *et al*. Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet*. 2009;10.1016/j.ajhg.2009.08.005.
- [36] A. Potic *et al*. Hypomyelination caused by a novel homozygous pathogenic variant in FOLR1: complete clinical and radiological recovery with oral folinic acid therapy and review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;10.1186/s13023-023-02802-6.
- [37] R. Zhao, S. Aluri, et I. D. Goldman. The proton-coupled folate transporter (PCFT-SLC46A1) and the syndrome of systemic and cerebral folate deficiency of infancy: Hereditary folate malabsorption. *Mol Aspects Med*. 2017;10.1016/j.mam.2016.09.002.
- [38] V. Th. Ramaekers et E. V. Quadros. Cerebral folate deficiency syndrome: early diagnosis, intervention and treatment strategies. *Nutrients*. 2022;10.3390/nu14153096.
- [39] M. Scaranti, E. Cojocaru, S. Banerjee, et U. Banerji. Exploiting the folate receptor α in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;10.1038/s41571-020-0339-5.

- [40] U. A. Matulonis *et al.* Efficacy and safety of Mirvetuximab Soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. *J Clin Oncol.* 2023;10.1200/JCO.22.01900.
- [41] K. N. Moore *et al.* Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021;10.1016/j.annonc.2021.02.017.
- [42] J. M. Scott. Folate and vitamin B12; *Proc Nutr Soc.* 1999;10.1017/s0029665199000580.
- [43] K. Pietrzik, L. Bailey, et B. Shane. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010;10.2165/11532990-000000000-00000.
- [44] J. Zhao *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells through CXCL12/FOLR1. *BMC Cancer.* 2023;10.1186/s12885-023-11613-8.
- [45] L. Wei *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote progression and gemcitabine resistance via the SDF-1/SATB-1 pathway in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* 2018;10.1038/s41419-018-1104-x.
- [46] J. Li *et al.* S100A9-CXCL12 activation in BRCA1-mutant breast cancer promotes an immunosuppressive microenvironment associated with resistance to immunotherapy. *Nat Commun.* 2022;10.1038/s41467-022-29151-5.
- [47] H. Chu *et al.* Quantitative proteomics identifies FOLR1 to drive sorafenib resistance via activating autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis.* 2021;10.1093/carcin/bgab019.
- [48] T. Menter et A. Tzankov. Tumor microenvironment in acute myeloid leukemia: adjusting niches. *Front Immunol.* 2022;10.3389/fimmu.2022.811144.

Annexe 1

Table SI : Liste des 156 anticorps thérapeutiques ainsi que leurs cibles antigéniques, utilisés dans cette étude

Anticorps	Cible
raxibacumab (ABTHRAX®)	Ag protecteur de B. anthracis
dulaglutide (TRULICITY®)	Analogue GLP-1
évinacumab (EVKEEZA®)	ANGPTL3 (angiopoietin-like 3)
bélimumab (BENLYSTA®)	BAFF
bélantamab mafodotine (BLENREP®)	BCMA
elranatamab	Bispé #CD3 #BCMA
téclistamab (TECVAYLI®)	
blinatumomab (BLINCYTO®)	Bispé #CD3 #CD19
glofitamab (COLUMVI®)	Bispé #CD3 #CD20
mosunétuzumab (LUNSUMIO®)	
catumaxomab (REMOVAB®)	Bispé #CD3 #EpCAM
amivantamab (RYBREVA®)	Bispé #EGFR #MET
faricimab (VABYSMO®)	Bispé #VEGF-A #Ang-2
tébentafusp (KIMMTRAK®)	Bispé scFv #CD3xsTCR #gp100/HLA-A2
sutimlimab (ENJAYMO®)	C1s
éculizumab (SOLIRIS®)	C5
ravulizumab (ULTOMIRIS®)	
vilobélimab (GOHIBIC®)	C5a
mogamulizumab (POTELIGEO®)	CCR4
inébilizumab (UPLIZNA®)	CD19
loncastuximab tésirine (ZYNLONTA®)	
tafasitamab (MINJUVI®)	
alefacept (AMEVIVE®)	CD2
obinutuzumab (GAZYVARO®)	CD20
ocrélizumab (OCREVUS®)	
ofatumumab (ex-ARZERRA®, KESIMPTA®)	
rituximab (RITUXAN®, MABTHERA®, etc.)	
ublituximab (BRIUMVI®)	
inotuzumab ozogamicine (BESPONSA®)	CD22
moxétumomab pasudotox (LUMOXITI®)	
basiliximab (SIMULECT®)	CD25
daclizumab (ZINBRYTA®)	
inolimomab (LEUKOTAC®)	CD3
téplizumab (TZIELD®)	
brentuximab védotine (ADCETRIS®)	CD30
gemtuzumab ozogamicine (MYLOTARG®)	CD33
daratumumab (DARZALEX®)	CD38
isatuximab (SARCLISA®)	
ibalizumab (TROGARZO®)	CD4
magrolimab	CD47
alemtuzumab (ex-MABCAMPATH®, LEMTRADA®)	CD52
polatuzumab védotine (POLIVY®)	CD79B
abatacept (ORENCIA®)	CD80/CD86
bélatacept (NULOJIX®)	
eptinezumab (VYEPTI®)	CGRP
frémanezumab (AJOVY®)	
galcanézumab (EMGALITY®)	
érénumab (AIMOVIG®)	CGRP
ipilimumab (YERVOY®)	CTLA-4 (CD152)
trémélimumab (IMJUDO®)	
idarucizumab (PRAXBIND®)	Dabigatran
cétuximab (ERBITUX®)	EGFR
cétuximab saratolacan (AKALUX®)	
nécitumumab (PORTRAZZA®)	
panitumumab (VECTIBIX®)	
tisotumab védotine (TIVDAK®)	Facteur tissulaire

Anticorps	Cible
efgartigimod alfa (VYVGART®)	Fc muté bloqueur de FcRn
burosumab (CRYSVITA®)	FGF23 (facteur de croissance des fibroblastes 23)
mirvétumab soravtansine (ELAHERE®)	FR-α (folate receptor alpha)
dinutuximab bête (QARZIBA®)	GD2
naxitamab (DANYELZA®)	
ansuvimab (EBANGA®)	Glycoprotéine du virus Ebola
atoltivimab (+maftivimab et odésivimab, INMAZEB®)	
maftivimab (+ atoltivimab et odésivimab, INMAZEB®)	
odésivimab (+ atoltivimab et maftivimab, INMAZEB®)	
margétumab (MARGENZA®)	HER2
pertuzumab (PERJETA®; + trastuzumab, PHESGO®)	
trastuzumab (HERCEPTIN®, etc.)	
trastuzumab déruxtécan (ENHERTU®)	
trastuzumab emtansine (KADCYLA®)	
anifrolumab (SAPHNELO®)	IFNAR (récepteur alpha/beta de l'interféron, récepteur de l'interféron de type 1)
émapalumab (GAMIFANT®)	IFN-γ
omalizumab (XOLAIR®)	IgE
téprotumumab (TEPEZZA®)	IGF-1R
rilonacept (ARCALYST®)	IL-1
ustékinumab (STELARA®)	IL-12/23
lébrikizumab (tbd®)	IL-13
tralokinumab (ADBRY®, ADTRALZA® (EU))	
ixékizumab (TALTZ®)	IL-17A
sécukinumab (COSENTYX®)	
bimékizumab (BIMZELX®)	IL-17A/F
brodalumab (KYNTHEUM®, SILIQ®)	IL-17R
canakinumab (ILARIS®)	IL-1β
guselkumab (TREMFA®)	IL-23
risankizumab (SKYRIZI®)	
tildrakizumab (ILUMETRI®)	
némolizumab (MITCHGA®)	IL-31Rα
spésolimab (SPEVIGO®)	IL-36R
dupilumab (DUPIXENT®)	IL-4Rα
mépolizumab (NUCALA®)	IL-5
reslizumab (CINQAERO®)	
benralizumab (FASENRA®)	IL-5Rα
siltuximab (SYLVANT®)	IL-6
sarilumab (KEVZARA®)	IL-6Rα
satralizumab (ENSPRYNG®)	
tocilizumab (ROACTEMRA®)	
abciximab (REOPRO®)	Intégrine GPIIb/IIIa (αIIbβ3) (CD41)
natalizumab (TYSABRI®)	Intégrine α4
védolizumab (ENTYVIO®)	Intégrine α4β7
éfalizumab (RAPTIVA®)	Intégrine αLβ2 (LFA-1)
rélatlimab (+ nivolumab, OPDUALAG®)	LAG-3 (CD223)
enfortumab védotine (PADCEV®)	Nectine 4
frunévetmab (SOLENSIA®)	NGF félinisé
alirocumab (PRALUENT®)	PCSK9
évolocumab (REPATHA®)	
cémiplimab (LIBTAYO®)	PD-1
dostarlimab (JEMPERLI®)	
nivolumab (OPDIVO®; + rélatlimab, OPDUALAG®)	
pembrolizumab (KEYTRUDA®)	
retifanlimab (ZYNYSZ®)	

Anticorps	Cible
olaratumab (LARTRUVO®)	PDGFRα
atézolizumab (TECENTRIQ®)	PD-L1 (CD274)
avélumab (BAVENCIO®)	
durvalumab (IMFINZI®)	
romiplostim (NPLATE®)	Peptide agoniste TPO-R
lanadélumab (TAKHZYRO®)	Prékallicréine plasmatique
aducanumab (ADUHELM®)	Protéine amyloïde Aβ
lécanémab (LEQEMBI®)	
nirsévimab (BEYFORTUS®)	Protéine F du VRS
palivizumab (SYNAGIS®)	
bamlanivimab	
bebtélovimab	Protéine S de SARS-CoV-2
casirivimab (+ imdévumab, RONAPREVE®)	
cilgavimab (+ tixagévumab, EVUSHELD®)	
étésévimab	
imdévumab (+ casirivimab, RONAPREVE®)	
regdanvimab (REGKIRONA®)	
sotrovimab (XEVDUDY®)	
tixagévumab (+ cilgavimab, EVUSHELD®)	
dénosumab (PROLIA®, XGEVA®)	RANKL
ibritumomab tiuxétan (ZEVALIN®)	RIC #CD20 conjugué à un chélate de l' ⁹⁰ Y
romosozumab (EVENITY®)	Sclérostine
crizanlizumab (ADAKVEO®)	Sélectine P
élotuzumab (EMPLICITI®)	SLAMF7 (CD319)
eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)	Substitution FIX
éfanésococog alfa (ALTUVIII®)	Substitution FVIII
efmorococog alfa (ELOCTATE®, ELOCTA® (EU))	
émicizumab (HEMLIBRA®)	Substitution FVIII par bispé #FIXa #FX
pabinafusp alfa (IZCARGO®)	Substitution iduronate-2-sulphatase dans le SNC via ciblage TfR (CD71)
asfotase alfa (STRENSIQ®)	Substitution phosphatase alcaline
luspatercept (REBLOZYL®)	TGF-β
adalimumab (HUMIRA®, etc.)	TNF-α
certolizumab pégol (CIMZIA®)	
étanercept (ENBREL®, etc.)	
golimumab (SIMPONI®)	
infliximab (REMICADE®, etc.)	
bezlotoxumab (ZINPLAVA®)	Toxine B de C. difficile
obiltoxaximab (OBILTOXAXIMAB SFL®, ANTHIM®)	
sacituzumab govitécan (TRODELVY®)	Trop-2
tézépélumab (TEZSPIRE®)	TSLP
aflibercept (ZALTRAP®, EYLEA®)	VEGF-A et B
bévacizumab (AVASTIN®, etc.)	VEGF-A
brolucizumab (BEOVU®)	
ranibizumab (LUCENTIS®, etc.)	
ramucirumab (CYRAMZA®)	VEGFR2
caplacizumab (CABLIVI®)	vWF

Annexe 2

CD33 : récepteur transmembranaire principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée myéloïde. Il constitue ainsi une cible thérapeutique utilisée pour traiter certaines LAM CD33⁺, grâce à un anticorps thérapeutique, le gemtuzumab ozogamicine, en association avec un traitement par chimiothérapie intensive.

CD19 : antigène leucocytaire retrouvé à la surface des lymphocytes B, constituant du corécepteur des lymphocytes B. Il existe actuellement 4 anticorps thérapeutiques anti-CD19 commercialisés utilisés dans les troubles du spectre de la neuromyéélite optique, les lymphomes B diffus à grandes cellules et les LAL B.

CD38 : glycoprotéine trouvée à la surface de nombreuses cellules immunitaires (lymphocytes T, B, NK). Deux anticorps monoclonaux anti-CD38 sont utilisés dans le traitement du myélome.

CD4 : glycoprotéine exprimée à la surface des lymphocytes T CD4, des monocytes, des macrophages. Il est le récepteur utilisé par le VIH pour pénétrer dans les cellules et les infecter. Il est donc utilisé comme cible pour le traitement du VIH multirésistant.

Intégrine GPIIb/IIIa (α Ib β 3) (CD41) : récepteur transmembranaire du fibrinogène et du facteur von Willebrand, impliqué dans le mécanisme d'activation des plaquettes essentiel à l'activation de la coagulation. Son anticorps thérapeutique est utilisé comme antiagrégant plaquettaire.

CD25 : également connu sous le nom de chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (IL2RA), c'est une protéine impliquée dans l'assemblage du récepteur de l'IL2 qui est important pour l'homéostasie immunitaire. Il est largement exprimé par les leucocytes, et notamment les cellules T régulatrices. Il est utilisé comme cible pour le traitement du rejet de greffe d'organe ainsi que la sclérose en plaque.

CD52 : glycoprotéine présente à la surface des lymphocytes matures, des monocytes et des cellules dendritiques. L'alemtuzumab est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaque.

CD80/86 : molécules de costimulation qui interviennent lors de l'activation des lymphocytes T. Ces cibles sont utilisées pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la prévention du rejet de greffe d'organe.

PD-L1 (CD274) : à l'état normal, il n'est exprimé qu'à la surface des macrophages et module l'activation ou l'inhibition des cellules du système immunitaire. Lorsqu'il est exprimé à la surface des cellules cancéreuses, il empêche l'apoptose des cellules. Par conséquent, il est utilisé comme cible de traitement pour de nombreux cancers solides.

CTLA-4 (CD152) : protéine située sur la membrane des lymphocytes T, permet de modérer la réponse immunitaire. Il est également utilisé comme cible dans le traitement de nombreux cancers solides.

IGF-1R (CD221) : récepteur transmembranaire du facteur de croissance analogue à l'insuline. Il est fortement surexprimé dans la plupart des tissus malins où il joue le rôle d'agent anti-apoptotique en augmentant la survie des cellules. Il est utilisé comme cible dans les orbitopathies dysthyroïdiennes.

RANKL : ligand qui intervient dans le métabolisme osseux, il est libéré par les ostéoblastes et permet la maturation des ostéoclastes, activant ainsi la résorption osseuse. Le dénosumab est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose.

CD47 : protéine située à la surface des membranes cellulaires qui régule le système immunitaire inné en servant de signal inhibiteur pour la phagocytose par les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Il est surexprimé sur les blastes des LAM.

Annexe 3

Table SII : Liste des 83 gènes étudiés dans la base de données BloodSpot

Antigène	Gène	HGNC ID
CD2	CD2	1639
CD3	CD3D	1673
	CD3E	1674
	CD3G	1675
CD4	CD4	1678
CD19	CD19	1633
CD20	MS4A1	7315
CD22	CD22	1643
CD25	IL2RA	6008
CD30	TNFRSF8	11923
CD33	CD33	1659
CD38	CD38	1667
CD52	CD52	1804
CD47	CD47	1682
CD79b	CD79B	1699
CD80/CD86	CD80	1700
	CD86	1705
EpCAM	EPCAM	11529
gp100	PMEL	10880
Intégrine GPIIb/IIIa (α IIb β 3) (CD41/CD61)	ITGA2B	6138
	ITGB3	6156
PD-L1 (CD274)	CD274	17635
CTLA-4 (CD152)	CTLA4	2505
IGF-1R (CD221)	IGF1R	5465
RANKL (CD254)	TNFSF11	11926
PCSK9	PCSK9	20001
PD-1 (CD279)	PDCD1	8760
TGF- β	TGFBI	11766
	TGFB2	11768
	TGFB3	11769
TNF- α	TNF	11892
VEGF-A	VEGFA	12680
VEGF-B	VEGFB	12681

Antigène	Gène	HGNC ID
Ang-2	ANGPT2	485
VEGFR-2 (CD309)	KDR	6307
HER2	ERBB2	3430
EGFR	EGFR	3236
MET	MET	7029
CCR4 (CD194)	CCR4	1605
BCMA (CD269)	TNFRSF17	11913
IL-1	IL1A	5991
	IL1B	5992
IL-12/23	IL12A	5969
	IL23A	15488
	IL12B (commune)	5970
IL-13	IL13	5973
IL-17A	IL17A	5981
IL-17F	IL17F	16404
IL-17RA	IL17RA	5985
IL-1 β	IL1B	5992
IL-23	IL23A	15488
IL-31R α	IL31RA	18969
IL-36R	IL1RL2	5999
IL-4R α (CD124)	IL4R	6015
IL-5	IL5	6016
IL-5R α (CD125)	IL5RA	6017
IL-6	IL6	6018
IL-6R α (CD126)	IL6R	6019
Intégrine α 4 (CD49d)	ITGA4	6140
Intégrine α 4 β 7	ITGA4	6140
	ITGB7	6162
Intégrine α L β 2 (LFA-1)	ITGAL	6148
	ITGB2	6155
LAG-3 (CD223)	LAG3	6476
PDGFR α (CD140a)	PDGFRA	8803
SLAMF7 (CD319)	SLAMF7	21394
Trop-2	TACSTD2	11530
ANGPTL3 (angiopoietin-like 3)	ANGPTL3	491
BAFF (CD257)	TNFSF13B	11929
CGRP	CALCA	1437
	CALCB	1438
CGRPR	CALCRL	16709
FGF23 (facteur de croissance des fibroblastes 23)	FGF23	3680

Antigène	Gène	HGNC ID
FR- α (folate receptor alpha)	FOLR1	3791
IFNAR (récepteur alpha/beta de l'interféron, récepteur de l'interféron de type 1)	IFNAR1	5432
	IFNAR2	5433
IFN- γ	IFNG	5438
TSLP	TSLP	30743
C1s	C1S	1247
C5	C5	1331
C5a		
Facteur tissulaire	F3	3541
NGF	NGF	7808
Sclérostine	SOST	13771
Sélectine P	SELP	10721
FcRn	FCGRT	3621
Prékallicréine plasmatique	KLKB1	6371
vWF	VWF	12726

Annexe 4

Table SIII : Effets indésirables liés au traitement, résultats de l'étude SORAYA

Evènement	Patients (N=106) No. (%)
Tout effet indésirable (EI) lié au traitement	91 (86)
EI de grade ≥ 3	32 (30)
Tout EI grave lié au traitement	12 (11)
EI grave de grade ≥ 3	9 (9)
EI conduisant à une réduction de dose	21 (20)
EI conduisant à un retard d'administration	35 (33)
EI conduisant à un arrêt du traitement	10 (9)
EI mortel	1 (1)

Table SIV : Effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$), résultats de l'étude SORAYA

Effets indésirables liés au traitement	Tous les grades No. (%)	Grades 3 – 4 No. (%)
Patients présentant un quelconque EI	91 (86)	31 (29)
Vision trouble	43 (41)	6 (6)
Kératopathie	31 (29)	9 (9)
Nausée	31 (29)	0 (0)
Sécheresse oculaire	26 (25)	2 (2)
Fatigue	25 (24)	1 (1)
Diarrhée	23 (22)	2 (2)
Asthénie	16 (15)	1 (1)
Photophobie	14 (13)	0 (0)
Neuropathie périphérique	14 (13)	0 (0)
Anorexie	14 (13)	1 (1)
Neutropénie	14 (13)	2 (2)
Vomissement	12 (11)	0 (0)

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'S' or 'Z' shape with a horizontal line crossing it, and the letters 'CA' written above it.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours, le**

Résumé :

Introduction : Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies dues à la prolifération clonale de progéniteurs des cellules sanguines. Le traitement classique des LAM comprend de la chimiothérapie intensive éventuellement associée à une greffe de CSH. De nouvelles approches thérapeutiques, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie offrent des options prometteuses dans le cadre de la médecine personnalisée. Cette étude vise à explorer l'utilisation potentielle d'anticorps monoclonaux déjà présents sur le marché dans le traitement des LAM en identifiant de nouvelles cibles pertinentes.

Méthode : Une liste de 156 anticorps thérapeutiques a été étudiée dans la littérature de la base de données PubMed afin de chercher leur intérêt dans les LAM. Les niveaux d'expression des gènes des cibles de ces anticorps dans les blastes de LAM ont été recherché dans la base de données BloodSpot.

Résultats : Une liste d'anticorps thérapeutiques a été établie à partir du LabEx MabImprove, comprenant 156 anticorps ciblant 94 antigènes différents. Des recherches ont été menées pour déterminer si certains de ces antigènes étaient exprimés dans les blastes des LAM : treize cibles ont été identifiées dans la littérature. Les gènes de toutes les cibles ont ensuite été évalués en utilisant la base de données BloodSpot. Parmi les 83 gènes testés, un seul, FOLR1, a retenu notre attention en raison de son expression plus élevée dans les blastes de LAM par rapport aux cellules sanguines normales, et de son statut de cible thérapeutique approuvée. Le gène FOLR1 code pour le récepteur alpha des folates (FR α), crucial dans le transport des folates à l'intérieur des cellules. FR α est la cible d'un anticorps thérapeutique : le mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®). Ce dernier est un anticorps thérapeutique utilisé dans le traitement du cancer ovarien résistant aux sels de platine. Il cible le récepteur alpha des folates et contient une molécule anti-tubuline qui perturbe la division cellulaire.

Discussion : Cette étude révèle une forte expression de FOLR1 dans les blastes des LAM, cependant des recherches supplémentaires par cytométrie en flux seront nécessaires afin de confirmer l'expression protéique de FR α dans les blastes de LAM et ainsi son potentiel intérêt comme cible thérapeutique.

MARANDAS Alexandre

50 pages – 5 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction : Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies dues à la prolifération clonale de progéniteurs des cellules sanguines. Le traitement classique des LAM comprend de la chimiothérapie intensive éventuellement associée à une greffe de CSH. De nouvelles approches thérapeutiques, telles que les thérapies ciblées et l'immunothérapie offrent des options prometteuses dans le cadre de la médecine personnalisée. Cette étude vise à explorer l'utilisation potentielle d'anticorps monoclonaux déjà présents sur le marché dans le traitement des LAM en identifiant de nouvelles cibles pertinentes.

Méthode : Une liste de 156 anticorps thérapeutiques a été étudiée dans la littérature de la base de données PubMed afin de chercher leur intérêt dans les LAM. Les niveaux d'expression des gènes des cibles de ces anticorps dans les blastes de LAM ont été recherché dans la base de données BloodSpot.

Résultats : Une liste d'anticorps thérapeutiques a été établie à partir du LabEx MablImprove, comprenant 156 anticorps ciblant 94 antigènes différents. Des recherches ont été menées pour déterminer si certains de ces antigènes étaient exprimés dans les blastes des LAM : treize cibles ont été identifiées dans la littérature. Les gènes de toutes les cibles ont ensuite été évalués en utilisant la base de données BloodSpot. Parmi les 83 gènes testés, un seul, FOLR1, a retenu notre attention en raison de son expression plus élevée dans les blastes de LAM par rapport aux cellules sanguines normales, et de son statut de cible thérapeutique approuvée. Le gène FOLR1 code pour le récepteur alpha des folates (FR α), crucial dans le transport des folates à l'intérieur des cellules. FR α est la cible d'un anticorps thérapeutique : le mirvetuximab soravtansine (ELAHERE®). Ce dernier est un anticorps thérapeutique utilisé dans le traitement du cancer ovarien résistant aux sels de platine. Il cible le récepteur alpha des folates et contient une molécule anti-tubuline qui perturbe la division cellulaire.

Discussion : Cette étude révèle une forte expression de FOLR1 dans les blastes des LAM, cependant des recherches supplémentaires par cytométrie en flux seront nécessaires afin de confirmer l'expression protéique de FR α dans les blastes de LAM et ainsi son potentiel intérêt comme cible thérapeutique.

Mots clés : leucémie aiguë myéloblastique, LAM, FOLR1, mirvetuximab soravtansine

Jury :

Président du Jury : Professeur Olivier HERAULT

Directeur de thèse : Docteur Cédric AUMONT

Membres du Jury : Professeur Emmanuel GYAN
Docteur Amélie FOUCAULT

Date de soutenance : 11/04/2024