

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESES 2018 / TOU3 / 2086

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

LAFFITTE Pierre-Valentin

Né le 3 juin 1989 à Chambéry (73)

UTILISATION DU BLINATUMOMAB A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE
TOULOUSE-ONCOPOLE : EFFICACITE ET TOLERANCE DU TRAITEMENT, PARCOURS
DE SOINS COMPLEXE MIS EN PLACE

16 octobre 2018

Directeur de thèse : GRAND Anaïs

JURY

Président : Mr le Professeur Daniel CUSSAC

1er assesseur : Mr le Docteur François VERGEZ

2ème assesseur : Mme le Docteur Françoise HUGUET

3ème assesseur : Mme le Docteur Catherine MARCHAL

4^{ème} assesseur : Mr le Docteur Florent PUISSET

5^{ème} assesseur : Mme le Docteur Anaïs GRAND

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Introduction.....	13
Partie 1 : Généralités sur la prise en charge des leucémies aigües lymphoïdes de type B du diagnostic au traitement.....	14
I. Introduction	15
II. Epidémiologie	15
III. Présentation clinique.....	15
IV. Diagnostic biologique	16
A. Hémogramme	16
B. Myélogramme.....	17
C. Immunophénotypage	17
D. Analyse cytogénétique et biologie moléculaire	17
V. Traitement initial.....	20
VI. Traitement en cas de rechute	23
A. Principe du traitement de la rechute	24
B. Nouveaux traitements disponibles.....	26
C. Blinatumomab.....	27
1. Mécanisme d'action	27
2. Réponses immuno-pharmacologiques au Blinatumomab	28
3. Efficacité du Blinatumomab	29
4. Effets indésirables.....	29
5. Principales propriétés pharmacocinétiques.....	30
D. Particularités pharmaceutiques et pharmacotechniques liées au Blinatumomab	32
1. Cadre réglementaire	32
2. Prix du traitement.....	32
3. Stabilité du produit	32
4. Mode de préparation.....	32
5. Mode d'administration	33
VII. Conclusion.....	33
Partie 2 : Généralités sur la prise en charge en hospitalisation à domicile des patients traités par Blinatumomab	35
I. Introduction	36
II. Généralités sur la prise en charge en HAD	36
A. Cadre légal	36
B. Organisation des structures d'HAD	37
C. Circuit du médicament	38
D. Critères d'éligibilités à une prise en charge en HAD	39

E.	Déroulement général d'une prise en charge en HAD.....	42
III.	Spécificités liées à la réalisation des chimiothérapies à domicile	44
A.	Autorisation à la prise en charge des patients atteints de cancer.	44
B.	Prescription de la chimiothérapie	45
C.	Préparation de la chimiothérapie.....	45
3 ^{ème}	partie : Etude rétrospectives portant sur les patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O : efficacité, tolérance et parcours de soins complexes.....	46
I.	Contexte	47
II.	Matériel et méthodes.....	47
A.	Critères de jugement	47
1.	Objectif principal	47
2.	Objectif secondaire	48
B.	Populations étudiées	48
C.	Durée du recueil	49
D.	Données recueillies.....	49
1.	Objectif principal	49
2.	Objectif secondaire.....	50
E.	Analyses effectuées	51
1.	Objectif principal	51
a)	Sous population étudiées.....	51
b)	Données de la littérature utilisées comme éléments de comparaison	52
2.	Objectif secondaire	53
III.	Résultats	53
A.	Efficacités et tolérance	53
1.	Nombres de patients traités	53
2.	Durée du recueil	54
3.	Caractéristiques démographiques.....	54
4.	Etat de la maladie avant traitement par Blinatumomab	54
5.	Modalités de traitement par Blinatumomab	56
6.	Patients traités pour une LAL à chromosomes Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire	58
a)	Evaluation de la rémission cytologique (cf tableau 8)	60
b)	Evaluation de la réponse moléculaire.....	61
c)	Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression.....	61
d)	Devenir des patients	62
e)	Tolérance.....	65
f)	Comparaison aux données des traitements standards.....	68

g)	Comparaison aux données de l'essai TOWER	69
7.	Patients traités pour une LAL à chromosomes Philadelphie positif en rechute ou réfractaire	73
a)	Evaluation de la rémission cytologique.....	75
b)	Evaluation de la réponse moléculaire.....	76
c)	Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression.....	76
d)	Devenir des patients	77
e)	Tolérance.....	79
f)	Comparaison aux traitements par ITK	80
g)	Comparaisons aux données de l'essai ALCANTARA.....	82
8.	Patients traités pour une MRD positive.....	85
a)	Réponse moléculaire.....	87
b)	Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression.....	88
c)	Devenir des patients :	88
d)	Tolérance.....	91
e)	Comparaison aux données de l'essai BLAST.....	91
B.	Parcours de soins.....	94
1.	Modalités de préparations et d'administration du Blinatumomab.....	94
2.	Modalités de prise en charge des patients	95
3.	Le recours aux établissements d'HAD	96
IV.	Discussion	102
A.	Patients atteints d'une LAL à chromosomes Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire 102	
1.	Comparaison aux données de l'essai clinique Tower	104
a)	Caractéristiques démographiques et cliniques	104
b)	Taux de rémissions et durées de survie	105
c)	Tolérance.....	105
B.	Patients atteints d'une LAL à chromosomes Philadelphie positif en rechute ou réfractaire 106	
1.	Comparaison aux traitements par ITK	106
2.	Comparaison aux données de l'essai clinique ALCANTARA	107
a)	Caractéristique démographiques et cliniques.....	107
b)	Taux de rémission.....	108
c)	Durée de survie.....	108
d)	Tolérance.....	109
C.	Patients traités pour une MRD positive.....	111
1.	Comparaison à l'essai clinique BLAST	111
a)	Caractéristiques démographiques et cliniques	111
b)	Taux de réponse moléculaire et durées de survie.....	111

c) Tolérance.....	112
V. Organisation de la prise en charge.....	113
A. Problématiques liées aux choix de la pompe.....	113
B. Problématiques liées à la gestion des effets indésirables	114
C. Problématiques liés aux établissements d’HAD.....	114
D. Problématique liée à la formation des différents acteurs de la prise en charge à domicile 115	
E. Problématiques générales	116

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CAR-T cells : Chimeric Antigène Receptor T-cells

CD : Cluster of differentiation

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

Css : Concentration at steady state

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EHAD : Etablissement d'Hospitalisation à Domicile

ESMO : European Society for Medical Oncology

EWALL : European Working Group On Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Fc : Fragment constant

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

FNEHAD : Fédération Nationale des Etablissements d'Hospitalisation A Domicile

GFCH : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique

GRALL : Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic

HAD : Hospitalisation à domicile

HLA = Human Leukocyte Antigen

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobuline

INCa : Institut National de lutte contre le Cancer

InO : Inotuzumab-Ozogamicine

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

IUCT-O : Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde

LAL B : Leucémie Aiguë Lymphoïde à précurseurs B

LAL B R/R : Leucémie Aiguë Lymphoïde à précurseurs B en rechute ou réfractaire

LAL T : Leucémie Aiguë Lymphoïde à précurseurs T

LAL Phi+ : Leucémie avec chromosomes Philadelphie

LAL Phi- : Leucémie sans chromosomes Philadelphie

MRD : Minimale Residual Disease

MRD + : Minimale Residual Disease positive

MRD - : Minimale Residual Disease négative

MO : Moëlle Osseuse

NA : Non Applicable

NC : Non connu

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival

RC : Rémission Complète

RCH : Rémission Complète avec récupération hématologique complète

RCh : Rémission Complète sans récupération hématologique

RCi : Rémission Cytologique avec récupération hématologique incomplète

SSP : Survie Sans Progression

TCR : T-Cell Receptor

UPCO : Unité de Préparation des Chimiothérapies

Listes des figures

Figure 1 Classification de l'OMS des leucémies aiguë lymphoïde de type B.....	18
Figure 2 Représentation schématique de la construction du Blinatumomab (schéma issu de l'étude de Nagersen et al ¹⁹)	27
Figure 3 Schéma du circuit du médicament pour les établissements d'HAD	39
Figure 4 Etapes préalables à la prise en charge en HAD.....	43
Figure 6 Organigramme présentant le devenir des patients traités par Blinatumomab pour une LAL Phi- en rechute ou réfractaire	64
Figure 7 Organigramme présentant le devenir des patients traités par Blinatumomab pour une LAL Phi+ en rechute ou réfractaire	78
Figure 8 Organigramme présentant le devenir des patients traités à l'IUCT-O par Blinatumomab pour une LAL B avec MRD positive	90
Figure 9 : Territoire d'intervention des 14 établissements d'HAD travaillant en lien avec l'IUCT-O	99

Liste des tableaux

Tableau 1 Liste des modes de prise en charge en HAD	41
Tableau 2 Définitions des critères d'efficacité utilisés.....	48
Tableau 3 Caractéristiques démographiques initiales des patients traités à l'IUCT-O	54
Tableau 4 Première ligne de traitement des patients	55
Tableau 5 Etat de la maladie avant traitement par Blinatumomab	55
Tableau 6 Indication et modalité du traitement par Blinatumomab	56
Tableau 7 Résumé des données recueillies pour les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL Phi – en rechute ou réfractaire.....	59
Tableau 8 Résultats obtenus suite au 1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle de traitement par Blinatumomab chez les patients avec une LAL Phi- R/R traités à l'IUCT-O.....	60
Tableau 9 Effets indésirables et grade de sévérité chez les patients traités pour	65
une LAL Phi – R/R à l'IUCT-O	65
Tableau 10 Description de la situation des patients de l'IUCT-O traités en situation de 1 ^{ère} rechute ou réfractaires selon les résultats obtenus avec des traitements standard	69
Tableau 11 Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients atteints de LAL B Phi- R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Tower	71
Tableau 12 Taux de rémission et médiane de survie globale des patients atteints de LAL B Phi - R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Tower	72
Tableau 13 Résumé des données recueillies pour les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL Phi + en rechute ou réfractaire.....	74
Tableau 14 Résultats obtenus selon la rémission complète et la réponse moléculaire suite au 1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle de traitement par Blinatumomab chez les patients avec une LAL Phi- R/R	75
Tableau 15 Effets indésirables et grade de sévérité chez les patients traités pour une LAL Phi + R/R ..	79
Tableau 16 Description des résultats obtenus chez les patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O selon les données de la littérature issues du traitement des LAL Phi+ en rechute ou réfractaire par Dasatinib et Ponatinib.....	81
Tableau 17 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de LAL B Phi + R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Alcantara	82
Tableau 18 Taux de patients répondeurs au terme de 2 cycles de traitement suite au traitement d'une LAL Phi + R/R au sein de l'IUCT-O et dans l'essai clinique ALCANTARA	83
Tableau 19 Médiane de survie sans progression et de survie globale des patients répondeurs traités par Blinatumomab à l'IUCT-O et dans l'essai ALCANTARA	84
Tableau 20 Résultats obtenus suite au 1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} cycle de traitement par Blinatumomab chez les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL avec MRD positive	86
Tableau 21 Résultats obtenus suite aux 1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle de Blinatumomab chez les patients traités pour une LAL avec MRD positive	87
Tableau 22 Effets indésirable rapportés chez les patients traités pour une LAL B en rémission avec MRD positive	91

Tableau 23 Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O et pour l'étude BLAST pour une LAL B en rémission complète avec MRD positive	92
Tableau 24 Taux de réponse moléculaire complète obtenus à l'IUCT-O et dans l'essai BLAST après traitement par Blinatumomab	93
Tableau 25 Résultats de survie globale et de survie sans progression des patients traités à l'IUCT-O et dans l'étude BLAST	93
Tableau 26 Caractéristiques des établissements d'HAD en lien avec l'IUCT-Oncopole	97
Tableau 27 Prise en charge des patients sous Blinatumomab par les établissements d'HAD travaillant en lien avec l'IUCT-O	101

Introduction

L'efficacité du traitement des patients nouvellement atteints de leucémie aiguë lymphoïde à précurseurs B (LAL B) a connu d'importantes améliorations ces dernières décennies. Cela a été le fruit d'une optimisation des chimiothérapies effectuées, du développement des soins de supports associés mais également d'une meilleure connaissance des facteurs de gravité de la maladie permettant l'adaptation de la stratégie thérapeutique en ayant notamment recours à la greffe de Cellule Souche Hématopoïétique (CSH).

Cependant, malgré ces progrès, les patients en situation de rechutes ou réfractaires aux traitements initiaux ont toujours un pronostic relativement sombre. Le développement de nouveaux moyens thérapeutiques prometteurs, basés sur l'immunothérapie, permet d'envisager une amélioration de ces résultats. Parmi ces traitements, le Blinatumomab a été utilisé au sein du service d'hématologie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole (IUCT-O) à chaque stade de son développement : tout d'abord dans le cadre d'essais cliniques puis d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et enfin selon les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue en novembre 2015. Une expérience importante a donc été acquise au cours de son utilisation chez de nombreux patients tant dans la pratique clinique courante que dans le parcours de soins complexe qui est à mettre en place lors de son utilisation du fait de son mode d'administration particulier et de son statut réglementaire. En effet le Blinatumomab s'administre en perfusion continue pendant 4 semaines et son statut de médicament de la réserve hospitalière engendre la nécessité de l'administrer dans le cadre d'une hospitalisation.

Le but de ce travail était d'établir un bilan de l'utilisation du Blinatumomab de manière globale au sein de notre établissement. L'objectif principal est donc de décrire les résultats obtenus chez l'ensemble des patients traités à l'IUCT-O en termes d'efficacité et de tolérance avec comme valeur de référence les résultats des principaux essais cliniques effectués avec le Blinatumomab. L'objectif secondaire est d'évaluer l'organisation du parcours de soins des patients traités par Blinatumomab afin de mettre en évidence les problématiques auxquelles il a fallu répondre ainsi que celles qui sont encore à résoudre à l'heure actuelle.

Partie 1 : Généralités sur la prise en charge des leucémies aiguës lymphoïdes de type B du diagnostic au traitement

I. Introduction

La leucémie aigüe lymphoïde est liée à une prolifération maligne de cellules immatures de la lignée lymphoïde dû à un blocage dans leur voie normale de différenciation. Il en résulte l'accumulation d'une population clonale de ces cellules dans la moëlle, le sang et éventuellement d'autres organes. L'hématopoïèse normale est ainsi perturbée entraînant anémie, neutropénie et thrombopénie. Une infiltration des tissus par les cellules immatures également appelées lymphoblastes peut également être rencontrée. Il est à noter que l'on parle de lymphome lymphoblastique, maladie identique à la LAL, lorsque l'atteinte médullaire est moins marquée alors que l'on retrouve des atteintes extra-médullaires plus importantes.

II. Epidémiologie

La leucémie aiguë lymphoïde est une pathologie rare avec en 2012, selon le rapport de l'INVS ¹, une incidence standardisée sur la population mondiale de 1,9 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,2 pour 100 000 personnes années chez la femme. Sa répartition selon les tranches d'âge montre que la catégorie la plus touchée est celle des enfants. En effet toujours selon le rapport de l'INVS, en 2012, le taux d'incidence était de 3.8 pour 100 000 personnes années chez les garçons de moins de 15 ans et 2.5 pour 100 000 personnes années chez les filles de moins de 15 ans. Ces taux diminuent par la suite pour atteindre des seuils de 0.7 et 0.6 respectivement chez l'homme et la femme de 40 à 44 ans avant d'augmenter de nouveau sans jamais atteindre les niveaux d'incidence rencontrés chez l'enfant.

Ainsi le nombre de nouveaux cas en France était de 810 cas pour cette même année dont 418 personnes âgées de moins de 20 ans. Chez les adultes, on retrouvait donc 392 cas pour les personnes âgées de plus de 20 ans dont 168 âgées de plus de 60 ans.

Enfin le taux incidence de cette maladie est relativement stable entre 1990 et 2012 puisque qu'il n'est en hausse que de 0.1% par an chez l'homme et en baisse de 0.5% par an chez la femme.

III. Présentation clinique

L'aspect clinique est lié le plus souvent à l'insuffisance médullaire. On retrouve ainsi :

- Un syndrome anémique : pâleur, asthénie, lipothymie, dyspnée d'effort

- Un syndrome hémorragique : purpura pétéchial et ecchymotique, gingivorragies, épistaxis
- Un syndrome infectieux ou une fièvre.

Il est à noter qu'un syndrome d'insuffisance médullaire complet est rarement retrouvé et que seule une partie des symptômes est présente au moment du diagnostic.

Le syndrome tumoral peut également entraîner des atteintes diverses :

- Des douleurs osseuses intenses
- Une hypertrophie gingivale, un infiltrat cutané
- Une atteinte localisée : tuméfaction ganglionnaire, splénique ou hépatique
- Des troubles métaboliques

Ainsi la présentation clinique reste aspécifique et le diagnostic se fait souvent fortuitement suite aux analyses biologiques effectuées.

IV. Diagnostic biologique

A. Hémogramme

La suspicion de LAL se fait devant une NFS (Numération Formule Sanguine) anormale.

On retrouve là aussi les conséquences de l'insuffisance médullaire :

- Au niveau de la lignée érythroïdique : Anémie normochrome, normocytaire et arégénérative. Elle peut être profonde (Hémoglobine < 70g/L).
- Au niveau de la lignée mégacaryocytaire : Thrombopénie qui peut être majeure (<10 G/L). Elle est retrouvée dans la majorité des cas.
- Au niveau de la lignée myéloïdique : une neutropénie fréquente et parfois sévère allant jusqu'à l'agranulocytose (< 0.5G/L) et une lymphopénie bien que le nombre de lymphocytes puisse rester normal.

Une distinction est à apporter concernant le taux de leucocytes. Nous pouvons retrouver des taux très divers allant d'une leucopénie franche (< 1G/L sans blastes) à une hyperleucocytose majeure (> 100 G/L) constituées essentiellement de blastes.

B. Myélogramme

La confirmation du diagnostic repose sur l'évaluation du myélogramme effectué suite à une ponction médullaire sternale ou iliaque.

Il est retrouvé le plus souvent un frottis richement cellulaire. L'aspect morphologique des cellules est étudié selon de nombreux facteurs que sont la taille, l'aspect du cytoplasme (degré de basophilie, vacuoles, présence ou non de corps d'Auer...), le rapport nucléocytoplasmique, le contour du noyau, l'aspect de la chromatine et la présence de nucléole. Cela permet de caractériser et de dénombrer les blastes lorsqu'ils sont présents au sein de la moëlle osseuse. Le seuil de 20% de blastes est retenu. Enfin l'aspect morphologique peut déjà orienter la classification de la leucémie aigüe.

Une réaction cytochimique visant à mettre en évidence une enzyme, la myéloperoxydase, peut également être réalisée. Elle permet de distinguer une LA lymphoïde d'une LA myéloïde étant donné que cette enzyme est principalement retrouvée dans les blastes d'origine myéloïde. La réaction cytochimique est donc négative dans les LAL, le seuil de négativité étant fixé à moins de 3% des blastes analysés sur le myélogramme ayant eu une réaction positive. A noter qu'elle peut parfois l'être pour une Leucémie Aiguë Myéloïde en cas de blastes myéloïdes indifférenciés, lesquels n'ont pas encore synthétisé cette enzyme.

C. Immunophénotypage

L'immunophénotypage des blastes est également indispensable au diagnostic. Il est recherché des marqueurs propres à la lignée lymphoïde et plus particulièrement à la lignée B ou T. Ces marqueurs sont principalement des glycoprotéines membranaires appelées Cluster of Differentiation (CD). Pour la lignée T ce sont les CD4, CD8, CD3, CD7, CD2, CD5 et CD1a qui sont recherchés. Pour la lignée B sont les CD19, CD22, CD79a, CD10 mais d'autres types de marqueurs sont également recherchés comme les immunoglobulines de surface ou la chaîne μ intracytoplasmique (une des chaînes d'acides aminés composant la structure des immunoglobulines). Dans certaines LAL mixtes, des marqueurs de la lignée myéloïdes comme le CD34, CD13, CD33 et CD79a peuvent également être retrouvés.

D. Analyse cytogénétique et biologie moléculaire

Ces premiers examens permettent de distinguer les LAL T des LAL B, celle que nous détaillerons davantage dans ce travail. Ainsi une fois le phénotype déterminé, la

classification des LAL de type B effectuée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mise à jour en 2016² distingue plusieurs sous types de LAL B selon les anomalies génétiques retrouvées (Figure 1). De manière générale 2 grandes entités sont distinguées parmi ces LAL : les LAL B avec chromosomes Philadelphie (LAL Phi+) et les LAL B sans chromosomes Philadelphie (LAL Phi-).

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

Figure 1 Classification de l'OMS des leucémies aiguë lymphoïde de type B

Ces anomalies cytogénétiques sont détectées avec la combinaison de différentes techniques d'analyse qui sont bien souvent complémentaires comprenant l'étude du caryotype, des techniques d'hybridation in situ fluorescente (FISH) et des techniques de biologie moléculaire.

L'étude du caryotype est à visée diagnostic et pronostic. Elle est utilisée pour mettre en évidence les deux grands types d'anomalies recherchées :

- les anomalies de structures des chromosomes.

On classe ainsi les LAL selon les principales anomalies cytogénétiques détectées comme la translocation t(9;22) mais aussi selon des profils particuliers comme les formes de LAL Ph-Like caractérisée par un profil d'expression génétique proche des LAL Phi+.

- les anomalies de ploïdies.

Cela correspond aux anomalies du nombre de chromosomes qui peuvent être par excès (hyperdiploïdie) ou par défaut (hypodiploïdie).

A noter que la classification OMS distingue également une entité de LAL avec des anomalies génétiques récurrentes. Ces anomalies de structure ou de nombre ne sont pas caractéristiques comme celles définissant les autres sous types mais l'association de 5 de ces anomalies définit un caryotype complexe.

Selon le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) on retrouve différentes valeurs pronostiques chez l'adulte pour les différentes anomalies décrites dans la classification OMS³.

Pour les anomalies de structures des chromosomes on identifie :

- un pronostic défavorable
 - pour la translocation t(9 ;22) aboutissant au chromosome Philadelphie (gène de fusion BCR-ABL1)
 - pour la translocation t(4 ;11) (gène de fusion MLL-AF4 appelé également KMT2A-AFF1) ainsi que ses variantes t(v ;11q23)
 - pour les LAL à caryotype complexe
- Un pronostic intermédiaire
 - pour les translocations t(1 ;19) (gène de fusion TCF3-PBX1)
 - pour les translocations impliquant IGH, en particulier t(X ;14) et t(Y ;14), aboutissant toutes les deux à un dérèglement de CRLF2.
- Un pronostic favorable
 - pour la translocation t(12 ;21) (gène de fusion ETV6-RUNX1) exceptionnelle après 25 ans.

Le GFCH, cite également les mutations et délétions, partielles ou totales, d'IKZF1 non décrites dans la classification OMS 2016 qui seraient quant à elles à haut risque de rechute.

Pour les anomalies de ploïdies on distingue :

- un pronostic défavorable pour :
 - la quasi-haploïdie (24 à 29 chromosomes)
 - l'hypodiploïdie (30 à 39 chromosomes) de pronostic défavorable
 - la quasi-triploïdie ou near-triploïdie (60 à 78 chromosomes) issue d'une endoréduplication (duplication du matériel génétique sans division cellulaire) d'un clone hypodiploïde
- un pronostic favorable pour l'hyperdiploïdie élevée (51 à 65 chromosomes)

L'étude du caryotype peut être complétée par la technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH en anglais pour Fluorescence In Situ Hybridization). Elle permet de détecter les gènes de fusion issus d'un remaniement chromosomique ou de caractériser une anomalie chromosomique détectée sur le caryotype. Une autre application majeure de la FISH est la détection des anomalies cryptiques. Celles-ci ne sont pas détectables par la technique des bandes utilisée pour la réalisation du caryotype, soit du fait de leur petite taille soit lorsque les segments échangés sont équilibrés. Nous pouvons ainsi noter que selon les recommandations du GFCH, quel que soit le résultat du caryotype, la détection du réarrangement BCR-ABL est obligatoire par une technique de FISH. La détection d'autres réarrangements, comme ceux du gène MLL, ne sont à faire que lorsque le caryotype est non informatif. Enfin, différentes techniques de biologie moléculaire, sont également utilisées comme la PCR (Polymerase Chain Reaction) pour permettre la détection des transcrits de fusion décrits précédemment. Nous pouvons ainsi citer comme exemple le transcrit de fusion BCR-ABL qui est recherché dans les LAL B à chromosomes Philadelphie ou encore IKZF1.

V. Traitement initial

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend à la fois des nombreux facteurs pronostics liés à la maladie en elle-même et de la réponse aux traitements effectués.

Selon les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) datant de 2016 ⁴, de nombreux facteurs pronostics doivent être pris en compte. En premier lieu il est essentiel d'effectuer au plus vite la détection du chromosome Philadelphie c'est à dire de la translocation t(9 ;22) ainsi que du transcrit de fusion correspondant BCR-ABL. Cela permet d'orienter au plus vite la prise en charge thérapeutique vers l'utilisation possible d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Parmi les autres facteurs recherchés on retrouve notamment ceux utilisés historiquement, décrits dans le référentiel de la Société Française d'Hématologie ⁵ comme :

- les facteurs clinico-biologiques :
 - L'âge
 - L'atteinte méningée qu'elle soit clinique ou biologique

- L'hyperleucocytose lors du diagnostic initial avec une limite fixée à 30G/L pour les LAL B
- Les facteurs génotypiques notamment la détection de translocation spécifique et/ou du transcrit de fusion correspondant comme :
 - La translocation t(4 ;11) et/ou détection du transcrit de fusion MLL-AF4+
 - La translocation t(1 ;19) et /ou détection du transcrit de fusion E2A-PBX1.
- Les facteurs caryotypiques avec par exemple un caryotype haploïde, quasi-triploïde (near-triploïdie) ou encore un caryotype complexe avec plus de 5 anomalies détectées.
- Les facteurs de réponse aux traitements :
 - la corticosensibilité, définies par un taux de blastes inférieur à 1G/L à l'issue de la préphase de traitement par corticoïde.
 - La chimiosensibilité, jugée positive si le taux de blastes médullaires après une à deux semaines de traitement est inférieur à 5%
 - La durée nécessaire à l'obtention d'une rémission complète suite à l'induction

Cependant de récentes études ont bouleversé le poids de ces facteurs pronostics. En effet la détermination de la MRD et le suivi de son évolution suite aux traitements effectués a été reconnue comme un marqueur prédictif de survie globale et de rechute indépendant des facteurs pronostics historiques utilisés jusqu'alors ⁶. De plus il a été montré que les patients en rémission complète suite à leur traitement mais avec une MRD positive, avaient une probabilité plus faible d'avoir une rémission complète continue à 5 ans que ceux pour lesquels la MRD était négative ⁷. De nos jours elle est donc utilisée pour la détermination de la stratégie thérapeutique en permettant de caractériser les patients les plus à risque ⁸.

La MRD est déterminée par cytométrie en flux ou par biologie moléculaire grâce à la détection de marqueurs spécifiques de la population clonale des blastes retrouvés au diagnostic. Ces anomalies peuvent être des anomalies spécifiques de la LAL touchant le patient comme le transcrit de fusion BCR-ABL. Elles peuvent également être spécifiques du patient en lui-même c'est-à-dire propres aux cellules du patient. Ces marqueurs sont alors retrouvés sur les cellules blastiques sans pour autant être en rapport avec la LAL en elle-même comme les réarrangements des TCR (T-Cell Receptor) ⁸. Ces cibles de suivi

permettent de détecter la maladie avec une sensibilité d'1 cellule sur 10 000 (soit un seuil à 10^{-4})

L'ensemble de ces facteurs de risque permet de distinguer les patients atteints d'une maladie avec un niveau de risque standard de ceux avec un haut niveau de risque dont font partie les LAL avec chromosome Philadelphie. Les stratégies thérapeutiques ne seront donc pas les mêmes selon les situations même si schématiquement le traitement repose sur une polychimiothérapie séquentielle découpée en 3 grandes étapes :

- La phase d'induction

C'est la phase la plus agressive, consistant en une polychimiothérapie intraveineuse, et dont le but est l'obtention d'une rémission complète (RC) de la maladie. Celle-ci est définie par un taux de blastes dans la moëlle osseuse inférieur à 5 % ainsi qu'aucun autre signe évident de la maladie comme par exemple une localisation extra-médullaire.

- La phase de consolidation

Elle est basée sur une répétition de différents cycles de chimiothérapie chacun étant constitué d'un ou de plusieurs traitements anticancéreux intraveineux. Le but est de maintenir la rémission complète obtenue suite à l'induction

- La phase de maintenance

Elle consiste en général en un traitement per os administré en continu pendant 2 ans associant souvent la mercaptopurine au méthotrexate. Certains protocoles complètent ce traitement avec des réinjections mensuelles d'un traitement anticancéreux intraveineux.

Pour les patients atteints de LAL avec chromosome Philadelphie on retrouve également ces 3 phases de traitement mais un traitement en continu par un inhibiteur de tyrosine kinase est également associé. Enfin les patients pour lesquels la maladie a été définie comme étant à haut risque n'effectuent pas nécessairement ces 3 phases de traitement. En effet, s'ils sont éligibles à une greffe de CSH, ils l'effectueront dès la 1^{ère} rémission cytologique obtenue.

En France ces traitements sont effectués selon les protocoles établis soit par le GRAALL « Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia » soit par l'EWALL (European Working Group On Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) groupe associant des cliniciens et biologistes issus de nombreux centres d'hématologie en Europe.

Cependant nous pouvons séparer les protocoles de traitement en 3 catégories selon l'âge. En effet on retrouve une tolérance de plus en plus médiocre à la chimiothérapie en fonction du vieillissement nécessitant une adaptation des traitements.

Ainsi pour les adultes jeunes jusqu'à 20 ans environ il est recommandé de privilégier une inclusion dans des protocoles pédiatriques. Ils sont basés sur les mêmes principes de polychimiothérapie que pour les adultes mais celles-ci sont plus intensives au vu de la meilleure tolérance et de la plus grande chimiosensibilité retrouvée chez l'enfant.

Pour les patients âgés on retrouve là aussi les mêmes principes de traitement avec cependant des chimiothérapies de moindre intensité afin d'éviter des décès prématurés liées à la toxicité en elle-même des traitements.

Ainsi au cours des dernières années les résultats des traitements se sont grandement améliorés. Le taux de survie à 5 ans en Europe est passé de 29.8% dans les années 1997-1999 à 41.1% dans les années 2006 à 2008 ⁹. L'optimisation des protocoles de chimiothérapie, le recours à la greffe de CSH, l'amélioration des soins de supports sont des facteurs qui peuvent expliquer ces résultats. De même, une meilleure connaissance des facteurs de risque a permis de mieux stratifier les patients selon leurs risques respectifs afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique.

VI. Traitement en cas de rechute

Si les traitements de 1^{ère} ligne ont permis de grandes améliorations, cela n'a pour autant pas été le cas des traitements effectués en cas de rechute ou de maladie réfractaire. Le pronostic des patients dans ces situations reste en effet assez sombre.

Pour les LAL-B sans Chromosome Philadelphie les traitements utilisés jusqu'à présent étaient là aussi des polychimiothérapies. Les résultats obtenus étaient des taux de rémissions de 40%, 21% et 11% selon que le patient était en situation de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} rechute avec des durées médianes de survie égale à 5,7 mois, 3.4 mois et 2.9 respectivement ¹⁰.

Pour les LAL-B avec chromosome Philadelphie le développement relativement récent des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{nde} et 3^{ème} génération a grandement modifié la prise en charge des patients en situation de rechute ou réfractaire au traitement de 1^{ère} ligne. On retrouve différentes données dans la littérature selon l'inhibiteur de tyrosine kinase utilisé lors de la rechute.

Pour le Nilotinib dans une étude portant sur 10 patients en rechute après traitement par Imatinib, un seul a obtenu une réponse hématologique partielle après traitement. Une autre étude ¹¹ portant sur 7 patients retrouvait 3 patients obtenant une rémission cytologique complète maintenue pendant 108, 58 et 470 jours.

L'utilisation du Dasatinib a également été évaluée pour le traitement des rechutes. Dans une étude portant sur 36 patients traités par le Dasatinib seul ¹², le taux de rémission cytologique était de 42% avec une durée médiane de survie sans progression de 3.3 mois. Une autre étude effectuée sur 19 patients traités en associant le Dasatinib à une chimiothérapie type hyper-CVAD ¹³, associant Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Dexaméthasone, a montré un taux de rémission de 89% pour une durée médiane de survie globale de 9 mois.

Enfin le Ponatinib utilisé chez 32 patients résistants ou non éligibles au Dasatinib et au Nilotinib ¹⁴ du fait d'effets indésirables ou de la présence de la mutation T315I a permis l'obtention d'une rémission cytologique chez 41% d'entre eux. La durée médiane de survie sans progression était de 3 mois pour une durée médiane de survie globale de 7 mois (taux de survie à 12 mois estimé à 40%).

A l'heure actuelle des progrès ont néanmoins été accomplis dans le traitement de la rechute liés à la fois à de nouvelles approches thérapeutiques ainsi qu'à l'émergence de nouveaux traitement prometteurs.

A. Principe du traitement de la rechute

Le fait même d'être en rechute, au vu des faibles résultats obtenus jusqu'ici lors du traitement, représente un facteur de mauvais pronostic. Ainsi les facteurs de risques utilisés lors du diagnostic initial de la maladie n'ont plus le même poids dans la prise en charge thérapeutique. Le choix de la stratégie thérapeutique se base alors sur plusieurs critères ¹⁵ :

- L'âge tout d'abord : il garde une place importante dans la stratégie de prise en charge des patients en rechute dans la mesure où il est associé à une moins bonne tolérance aux chimiothérapies ainsi qu'au traitement de conditionnement effectué en vue de la greffe.
- La disponibilité d'un donneur en vue d'une greffe de CSH. C'est un facteur majeur étant donné que ce traitement reste le traitement de choix des patients en cas d'obtention d'une 2^{ème} rémission cytologique.

- Le statut de la maladie et notamment le fait d'être en situation réfractaire ou en 1^{ère} rechute précoce par rapport à une rechute tardive peut modifier la prise en charge de la rechute.
- L'historique des traitements influence la décision. Un patient en rechute précoce après une greffe ou peu de temps après une chimiothérapie intensive sera traité avec une stratégie moins agressive.
- La localisation de la rechute. En cas de rechute extra-médullaire des traitements localisés comme l'irradiation peuvent être nécessaires.
- Enfin la détection de potentielles cibles thérapeutiques est elle aussi essentielle. Elle permettra d'utiliser des thérapies ciblées. On retrouve ainsi l'Inotuzumab-Ozogamicine ciblant le CD22. On retrouve également des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL.

Au vu de ces différents facteurs, une stratégie thérapeutique sera décidée avec tout de même quelques grandes lignes directrices ¹⁵:

- Les patients en rechute tardive semblent rester assez sensibles à une nouvelle chimiothérapie alors que ceux en rechute précoce ou réfractaire seront plutôt orientés vers une immunothérapie.
- Dans le cas particulier des LAL Phi+, au vu des différents ITK disponibles, il est souvent envisagé d'en utiliser un autre avant d'envisager un traitement par immunothérapie. Le choix sera éclairé en fonction des différentes mutations conférant une résistance ou non à certains d'entre eux et également selon le profil des effets indésirables de chacun
- Le but de ces traitements reste d'obtenir une rémission cytologique suite à laquelle une greffe de CSH est envisagée si le patient est éligible à ce type de traitement.

Enfin avec la place de plus en plus importante de la MRD dans la stratification du risque chez les patients atteints de LAL B une nouvelle approche a vu le jour basée sur le traitement des patients en rémission complète avec une MRD positive. Cette stratégie a été possible grâce au développement de nouveaux traitements ces dernières années.

B. Nouveaux traitements disponibles

A l'heure actuelle l'Inotuzumab-Ozogamicine (InO), les cellules T porteuses d'un récepteur chimérique ou « Chimeric Antigène Receptor T-cells » (CAR-T cells) et le Blinatumomab représentent les traitements les plus prometteurs.

L'Inotuzumab-Ozogamicine est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD22 et conjugué avec une toxine la Calicheamicine.

Une étude randomisée a été menée chez des patient atteints de LAL B à chromosomes Philadelphie positif ou non ¹⁶. 218 patients ont été inclus, 109 étant traités par InO et les 109 autres étant traités par chimiothérapie standard. Les taux de rémissions retrouvés étaient de 81% pour les patients traités par InO contre 29 % pour ceux traités par chimiothérapie. Les durées de survie respectives étaient de 7.7 mois et 6.7 mois.

Ce traitement a désormais l'AMM ¹⁷, obtenue le 29 juin 2017, dans le traitement des patients atteints de LAL à précurseur B Phi+ et Phi- en situation de rechute ou réfractaire. Deux conditions s'ajoutent à cette indication : le fait d'avoir une expression positive du CD22 et d'être en échec de traitement avec au moins un inhibiteur de tyrosine kinase pour les LAL Phi+.

Les CAR-T cells proviennent d'une modification génétique ex-vivo de lymphocytes T du patient. Ceux-ci expriment alors un récepteur extracellulaire dirigé contre un antigène choisi initialement. Ce récepteur est issu d'un fragment variable simple chaîne d'un anticorps. Les lymphocytes se retrouvent ainsi dirigés contre les cellules exprimant l'antigène. Actuellement l'antigène le plus fréquemment ciblé est le CD19. Les résultats obtenus avec ce nouveau type de traitement semblent prometteurs. En effet, dans une méta-analyse regroupant les résultats obtenus dans des essais cliniques de phase I depuis 1991 jusqu'à 2014, le taux de rémission obtenu pour les patients atteints de LAL était de 93% ¹⁸. De nos jours deux traitements ciblant le CD19, le KYMRIA et le YESCARTA viennent d'obtenir une AMM européenne le 28 août 2018. Ils ne sont pour l'instant disponibles en France que dans quelques centres qualifiés et ayant participé aux essais cliniques.

Enfin le dernier traitement utilisé est le Blinatumomab que nous allons détailler par la suite.

C. Blinatumomab

Il s'agit d'une molécule construite par la liaison entre un anticorps simple chaîne anti-CD19 et un anticorps simple chaîne anti-CD3, on parle d'anticorps bispécifique. Il ne possède pas de partie correspondant au fragment constant (Fc) des anticorps monoclonaux utilisés classiquement en oncologie. Ainsi sa taille moléculaire s'en trouve réduite avec un poids moléculaire d'environ 54 kDa.

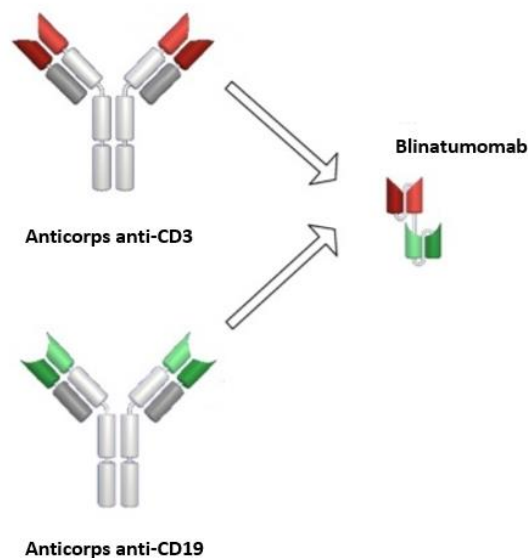


Figure 2 Représentation schématique de la construction du Blinatumomab (schéma issu de l'étude de Nagersen et al ¹⁹)

1. Mécanisme d'action

Cet anticorps bispécifique se lie sélectivement au CD19 présent à la surface des cellules, saines ou malignes, de la lignée B et au CD3 présent à la surface des lymphocytes T endogènes. Il fonctionne comme une sorte d'adaptateur qui force ces 2 types de cellules à se rapprocher. Cela entraîne une activation des lymphocytes T, en liant le CD3 au complexe TCR (T-Cell Receptors). Celle-ci n'est pas spécifique d'une population de lymphocytes possédant un TCR particulier, ni de la présentation d'un peptide antigénique par les cellules cancéreuses. On a donc une activation polyclonale indépendante du système HLA (Human Leukocyte Antigen). Il y a alors formation d'une synapse cytolytique avec libération d'enzymes protéolytiques détruisant les cellules cibles ¹⁹.

2. Réponses immuno-pharmacologiques au Blinatumomab

Une étude menée chez 21 patients a mis en évidence l'effet du Blinatumomab à la fois sur les cellules B et T des patients traités mais également sur le taux de cytokines ²⁰.

Lors de la 1^{ère} perfusion de Blinatumomab une chute importante du nombre de cellules B périphériques a été mise en évidence. Leur nombre est devenu inférieur au seuil de détection (1 cellule par microlitres soit 1×10^{-3} G/L) en un peu plus de 2 jours en moyenne avec une majorité de patients pour lesquels cet effet était obtenu en moins d'une journée. Cet effet s'est maintenu par la suite, tout au long du 1^{er} cycle, y compris pendant les 2 semaines sans perfusions, mais également lors des cycles suivants. Cela suggère que cette diminution maintenue dans le temps est certainement due à une apoptose des cellules plutôt qu'à une redistribution de celles-ci. Un argument en faveur de cette hypothèse est l'augmentation constatée de la liaison aux cellules B de l'annexine V, marqueur précoce de l'apoptose.

Paradoxalement, au cours de cette même étude une chute importante du nombre de lymphocytes T a également été mise en évidence très rapidement au cours des premières heures suivant la 1^{ère} perfusion de Blinatumomab. Cette diminution a également été retrouvée lors des cycles suivants. Toutefois elle n'est que transitoire avec un retour aux taux initiaux observés en 8 à 9 jours lors du 1^{er} cycle et encore plus rapidement lors des cycles suivants. Cette cinétique suggère cette fois-ci que cette baisse transitoire serait due à un phénomène de redistribution des cellules au sein de l'organisme et non à leurs destructions. Enfin, au-delà d'un retour aux taux initiaux, une augmentation du nombre de lymphocytes T a également été rapportée allant en moyenne jusqu'à 2 fois le niveau initial. En explorant plus en détail ce phénomène, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du nombre de cellules T porteuses du CD69 qui est un marqueur d'activation.

En plus de ces phénomènes cellulaires, des effets sur la concentration en cytokines dans la circulation sanguine ont été décrits. Les cytokines connues pour être sécrétées par les cellules T activées ont été étudiées. Les résultats obtenus au cours du 1^{er} cycle montrent des taux importants d'IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ et de TNF- α détectables pendant les 2 premiers jours de perfusion avec un pic maximal atteint au cours du 1^{er} jour. Passé ces 2 jours, le taux de cytokines décline rapidement jusqu'à devenir quasiment indétectable. Ce phénomène n'est pas retrouvé lors des cycles suivants. Enfin cet effet est soumis à une grande variabilité inter-individuelle puisqu'il n'a été identifié que chez la moitié des patients de l'étude.

3. Efficacité du Blinatumomab

Le Blinatumomab a été utilisé à travers différents essais cliniques. 3 essais majeurs ont permis d'évaluer son efficacité dans 3 situations cliniques distinctes.

Dans l'essai de phase III TOWER ²¹ les patients inclus étaient atteints de LAL Phi- en rechute ou réfractaire. Les résultats obtenus sur 271 patients étaient un taux de rémission cytologique de 43.9% pour une durée médiane de survie globale de 7.7 mois.

Dans l'essai de phase II ALCANTARA ²² les patients inclus étaient atteints d'une LAL Phi+ en rechute ou réfractaire. Les résultats obtenus sur 45 patients étaient un taux de rémission de 36% pour une durée médiane de survie globale de 7.1 mois.

Dans l'essai de phase II BLAST ²³ les patients inclus étaient atteints d'une LAL Phi- ou d'une LAL Phi+ en situation de rémission cytologique mais avec une persistance de la MRD positive. Les résultats obtenus sur 116 patients étaient un taux de réponse moléculaire de 78% pour une durée médiane de survie globale de 36.5 mois. Le traitement des patients en situation de rémission cytologique avec persistance d'une maladie résiduelle est une des nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses pour la prise en charge des patients atteints de LAL bien que l'AMM ne le permettent pas encore en France. A noter qu'aux Etats-Unis la FDA (Food and Drug Administration) a validée cette indication pour le Blinatumomab en mars 2018.

4. Effets indésirables

De nombreux effets indésirables ont été rapportés lors de l'utilisation du Blinatumomab. Parmi les plus graves (de grade 3 et plus) ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés sont la neutropénie fébrile, les infections, la fièvre et la toxicité hématologique ²⁴. Ce sont des effets indésirables qui sont courants en oncologie et que l'on rencontre avec tout type de traitement qu'il s'agisse des chimiothérapies ou des immunothérapies.

Deux autres effets indésirables plus spécifiques du Blinatumomab sont la toxicité neurologique et le syndrome de relargage cytokinique.

La toxicité neurologique se manifeste plutôt par une confusion, des troubles cognitifs voire des encéphalopathies et des convulsions. Le mécanisme à l'origine de celles-ci reste à l'heure actuelle mal compris. Il pourrait être lié à l'activation des cellules-T. En effet il a été montré que ces cellules activées avaient une plus grande adhérence à l'endothélium des

vaisseaux sanguins. Cela engendre une activation de celui-ci et une extravasation des cellules T activées dans le système nerveux central. Ces phénomènes vont ensuite engendrer une neuro-inflammation ce qui serait à l'origine des symptômes rencontrés. Cette toxicité est réversible mais peut nécessiter l'arrêt temporaire du traitement ²⁵.

Le syndrome de relargage cytokinique est lié au mécanisme même d'action du Blinatumomab. Comme nous l'avons décrit précédemment, une importante augmentation du taux de cytokines et de marqueurs de l'inflammation a lieu lors de la perfusion de ce traitement. Cela peut engendrer une réponse systémique inflammatoire qui peut n'engendrer qu'une simple fièvre mais qui peut s'aggraver jusqu'à un choc vasodilatateur et une fuite capillaire à l'origine d'une défaillance multi-organique. La sévérité de ce syndrome est fortement corrélée avec la charge tumorale initiale d'où la nécessité d'effectuer un traitement cytoréducteur lorsqu'elle est élevée. Elle est également corrélée avec la dose de Blinatumomab d'où l'intérêt de débiter la 1^{ère} cure de Blinatumomab avec une posologie journalière plus faible à 9µg/jour avant de passer à 28µg/j. Enfin il est recommandé de débiter chaque cycle de Blinatumomab avec une prémédication par corticostéroïde ainsi qu'à chaque augmentation de dose ou reprise de traitement après interruption ²⁶.

5. Principales propriétés pharmacocinétiques

Une analyse basée sur les données de 6 études de phase 1 et 2 menées chez des patients atteints de LAL B ou de lymphome non Hodgkinien ²⁷ a permis de mettre en évidence les propriétés pharmacocinétiques du Blinatumomab qui sont rapportées dans le résumé des caractéristiques du produit ²⁸ :

- Il possède une cinétique qui semble être linéaire aux doses utilisées dans la pratique clinique. Sa concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}, Concentration at steady state) est atteinte après 1 jour de perfusion continue et reste stable tout au long de celle-ci. De plus la C_{ss} reste également stable d'un cycle à l'autre.
- Son volume de distribution d'environ de 4.5 L suggère que sa distribution se fait essentiellement au niveau plasmatique.
- Sa demi-vie est très courte de l'ordre de 2 heures. 2 facteurs peuvent expliquer ce paramètre ²⁹ :

- la petite taille moléculaire du Blinatumomab (environ 54kDa). En effet la limite de filtration au niveau rénal se trouve aux alentours de 70 kDa. Ainsi la clairance rénale pourrait contribuer à cette courte demi-vie.
- l'absence de fragment constant (Fc). Celui-ci est retrouvé naturellement sur les immunoglobulines (Ig) produites par l'organisme et permet un recyclage de celles-ci en évitant leur dégradation. En effet de manière physiologique les Ig sont captées au niveau cellulaire par pinocytose pour être dégradées au sein des endosomes afin que les acides aminés les composant puissent être réutilisés pour la synthèse protéique. Cependant il a été mis en évidence à la surface de ces endosomes un récepteur spécifique de ce Fc. Ainsi le Fc se lie à ce récepteur lors de l'acidification des endosomes au début de la dégradation. Cette liaison protège l'Ig de la dégradation et ce complexe Ig-FcRn est recyclé vers la surface cellulaire. L'Ig est ainsi relarguée dans le milieu interstitiel ou dans la circulation sanguine au vu du pH plus important de ces milieux permettant sa libération.

Cette demi-vie relativement courte explique la nécessité de l'administrer en perfusion continue.

- Sa clairance n'est pas affectée par le poids, la surface corporelle, l'âge ou le sexe des patients. Ces résultats sont valables pour une population similaire à celle de l'étude c'est à dire âgée de 18 à 80 ans, avec un poids de 44 à 134 kg, une surface corporelle de 1.39 à 2.57 m². Enfin même si l'élimination rénale pourrait être, comme nous l'avons décrit précédemment, un des facteurs expliquant la courte demi-vie du Blinatumomab il n'a pas été retrouvé d'influence du degré d'insuffisance rénale sur la clairance de ce traitement. Là aussi ce résultat n'est valable pour une population comparable c'est-à-dire avec une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. L'ensemble de ces données a permis d'étayer le principe d'utiliser une dose fixe pour tous les patients.

D. Particularités pharmaceutiques et pharmacotechniques liées au Blinatumomab

1. Cadre réglementaire

Dans le cadre de l'AMM, le statut de médicament de la réserve hospitalière lui a été attribué. Ainsi il ne peut être administré que dans le cadre d'une hospitalisation qu'elle soit dite conventionnelle avec hébergement au sein de l'établissement de santé ou qu'elle soit à domicile dans le cadre d'une prise en charge par un établissement d'HAD. Ce médicament a aussi vu sa prescription restreinte aux médecins spécialistes en hématologie ou compétents en maladie du sang.

2. Prix du traitement

C'est un traitement onéreux le prix du flacon contenant 38µg de produit étant de 2628 €. Cela équivaut à un coût de plus de 54 000 € pour un cycle de traitement complet à la dose de 28µg par jour.

3. Stabilité du produit

Le Blinatumomab étant un anticorps, sa structure polypeptidique lui confère une certaine fragilité qui va impacter sa stabilité physico-chimique. De plus un produit stabilisant fournit avec le traitement doit être utilisé pour tapisser l'intérieur de la poche de perfusion celle-ci avant l'ajout de la solution reconstituée de Blinatumomab. Cet agent stabilisant, composé de divers agents tensioactifs, a notamment pour but de limiter la fixation protéique sur l'intérieur de la poche à perfusion ce qui entrainerait une perte de produit. De même, le fabricant a déterminé les poches et tubulures pour perfusions qui sont compatibles avec cet anticorps, avec là aussi parmi les critères retenus le pouvoir de fixation protéique des matériaux qui se doit d'être faible. Ainsi la stabilité maximale obtenue est de 96 heures à une température ne dépassant pas 27°C pour la solution diluée, c'est-à-dire après reconstitution de la poudre sous forme d'une solution et dilution de celle-ci dans la poche de perfusion.

4. Mode de préparation

Le Blinatumomab est préparé dans des poches à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium. La quantité de produit que l'on ajoute dépend de la

posologie journalière et de la durée de perfusion souhaitée. Il est ainsi possible de préparer des poches pour 1 à 4 jours de traitement.

5. Mode d'administration

Il doit être administré en continu pendant 28 jours sans interruption. Le fabricant a défini plusieurs pompes existant à l'heure actuelle qui sont compatibles avec son mode d'administration à faible débit sur une durée prolongée dans le temps. Celles-ci doivent être programmables, verrouillables et dotées d'une alarme.

VII. Conclusion

Malgré les résultats prometteurs des nouveaux traitements développés, leur place dans la stratégie thérapeutique reste à définir. En effet, le choix du traitement des patients atteints de LAL B en situation de rechute ou réfractaire est complexe. Tout d'abord, les multiples caractéristiques biologiques propres à cette maladie font qu'il en existe différents sous types qui ne sont pas éligibles aux mêmes thérapeutiques. Ensuite, des facteurs propres au patient comme son âge, son éligibilité à une greffe de CSH amène à choisir des stratégies thérapeutiques différentes d'un malade à l'autre. Enfin, les résultats obtenus suite aux traitements effectués avant la rechute conditionnent également le choix des traitements futurs.

Le Blinatumomab a montré son efficacité dans le traitement des LAL B en rechute ou réfractaire (LAL B R/R) mais également chez les patients en situation de rémission complète avec MRD positive. Ainsi, bien que son AMM en France soit limitée au traitement des LAL B R/R à chromosome Philadelphie négatif, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé son utilisation en mars 2018 dans le cadre du traitement des LAL B en rémission complète avec MRD positive. De plus, il est actuellement évalué dans le cadre de différents essais cliniques en vue de son utilisation dans différentes situations :

- en 1^{ère} ligne de traitement des LAL Phi +
- en consolidation des LAL
- en maintenance après greffe de CSH.

Son utilisation est donc amenée à se développer de plus en plus. Or son mode d'administration en perfusion continue sur 4 semaines ainsi que le statut de médicament de la réserve hospitalière qui lui a été attribué font que la prise en charge des patients

bénéficiant de ce traitement est complexe. En effet cela requiert une hospitalisation à domicile qui nécessite une importante coordination entre tous les acteurs de cette prise en charge.

Partie 2 : Généralités sur la prise en charge en hospitalisation à domicile des patients traités par Blinatumomab

I. Introduction

Comme nous l'avons décrit précédemment, le Blinatumomab doit être administré en perfusion continue intraveineuse renouvelée toutes les 96h au maximum, du fait de la durée de stabilité de la préparation, cela pendant toute la durée du cycle soit 28 jours. Au vu de ce mode d'administration il a été nécessaire d'envisager une prise en charge ambulatoire des patients. Ainsi, lors des essais cliniques menés préalablement à l'obtention de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation puis à l'Autorisation de Mise sur le Marché cette prise en charge était encadrée et financée par le laboratoire AMGEN. Celui-ci chargeait un prestataire et un médecin du suivi à domicile des patients traités. Or, lors de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché du BLINCYTO®, effective le 23 novembre 2015, le statut réglementaire de médicament réservé à l'usage hospitalier lui a été attribué. Les médicaments avec ce statut sont soumis à une prescription par un médecin hospitalier d'un établissement de santé et doivent être dispensés par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) au service de soins de cet établissement pour son administration au cours de l'hospitalisation du patient. Ils ne peuvent donc pas être rétrocédés à un patient en vue d'une administration à domicile par une infirmière libérale ou un prestataire de santé. Cela a entraîné la nécessité d'organiser une prise en charge en Hospitalisation à domicile qui elle seule pouvait concilier à la fois une prise en charge ambulatoire et le respect du statut de réserve hospitalière.

II. Généralités sur la prise en charge en HAD

A. Cadre légal

Il s'agit d'une prise en charge des patients relativement récente puisque qu'elle a été consacrée par la loi **n°91-748** le 31 juillet 1991³⁰. Elle est ainsi considérée comme une alternative à une hospitalisation traditionnelle en établissement de santé.

La création d'une structure d'HAD et l'activité de soins à domicile qu'elle exerce est soumise à l'obtention d'une autorisation par l'Agence Régionale de Santé pour une durée de 5 ans renouvelable^{31 32 33 34}. Les structures d'HAD ont le statut d'établissement de santé et sont soumises à la même législation que les établissements de santé avec hébergement³⁵. Elles doivent garantir la qualité et la sécurité des soins effectués et se soumettre à la procédure de certification des établissements de santé. Les établissements d'HAD peuvent exister sous différents statuts. Ils peuvent être publics ou privés (à but commercial ou à but non lucratifs). De même ils peuvent être rattachés à un établissement de santé ayant une

activité d'hospitalisation classique ou être des structures autonomes comme par exemple les structures associatives ou mutualistes.

L'Agence régionale de santé détermine le territoire sur lequel les établissements sont autorisés à exercer. Au sein de ce territoire, les HAD interviennent dans le lieu de résidence du patient, terme regroupant le domicile propre du patient, les Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ³⁶ ainsi que les établissements d'hébergements à caractère social et médico-social ³⁷. En cas d'impossibilité pour un établissement d'HAD d'assurer la prise en charge d'un patient dépendant de son territoire de santé, une demande peut être effectuée auprès de l'ARS afin d'accorder une dérogation à l'établissement d'HAD du territoire voisin pour que celui-ci assure sa prise en charge. Enfin les établissements d'HAD peuvent également travailler conjointement avec un service de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou d'aide et de soins à domicile (SPASAD) ³⁸.

L'hospitalisation à domicile est prescrite par un médecin hospitalier ou un médecin exerçant à titre libéral ³⁹ et l'admission est prononcée par le responsable de l'établissement d'HAD après avis du médecin coordonnateur de celle-ci ⁴⁰. Le recueil du consentement du patient ou de son représentant légal est nécessaire à sa prise en charge comme pour une hospitalisation classique ^{41 42}.

Les patients pris en charge en HAD sont atteints de pathologies graves, aiguës ou chroniques, qui en l'absence d'une telle structure seraient hospitalisés en établissement de santé. Les soins délivrés sont de nature médicale et paramédicale et diffèrent de ceux habituellement effectués à domicile par la complexité et la fréquence des actes. La prise en charge est assurée pour une durée déterminée qui peut être révisable selon l'état de santé du patient et elle se fait de manière continue, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 ⁴³.

B. Organisation des structures d'HAD

L'hospitalisation à domicile requiert une coordination entre l'établissement d'HAD et tout un ensemble d'acteurs libéraux et/ou hospitaliers selon les cas. La prise en charge au domicile du patient quant à elle est assurée aussi bien par des membres du personnel de l'établissement d'HAD que tout un ensemble de professionnels libéraux et hospitaliers ⁴³.

Parmi les acteurs internes de l'HAD on retrouve :

- Le ou les médecin(s) coordonnateur(s) qui est responsable de la prise en charge globale du patient. Il assure le fonctionnement médical de la structure via différentes

actions comme la réalisation de procédures de prise en charge, la formation des équipes soignantes, la définition d'une politique du médicament. Il a aussi des rôles administratifs comme définir la politique de l'établissement d'HAD, assurer le contact entre les médecins libéraux et hospitaliers. Il est à noter qu'il ne substitue pas au médecin traitant et il ne peut donc pas effectuer des soins ou prescrire sauf en cas d'urgence.

- Le ou les cadre(s) infirmier(s) qui assure aussi des fonctions de coordination des soins.

- Les infirmiers qui peuvent être salariés de l'établissement ou des professionnels libéraux rétribués à l'acte. Ils doivent signer une convention avec la structure d'HAD afin de respecter l'organisation et les protocoles de cette dernière.

- Les acteurs sociaux qui évaluent les possibilités familiales et sociales pour l'organisation du retour à domicile au sens propre du terme après cette étape d'HAD. Il organise aussi les aides supplémentaires comme les aide-ménagères, la livraison des repas à domicile.

L'ensemble de ces acteurs est ainsi amené à travailler avec des médecins hospitaliers mais aussi de nombreux autres partenaires que sont les professionnels de santé libéraux comme des psychologues, des kinésithérapeutes mais également le médecin traitant du patient. Ce dernier joue un rôle pivot puisqu'il est le responsable de la prise en charge en HAD du patient en assurant son suivi médical, l'adaptation des traitements et la dispensation de soins si nécessaire.

C. Circuit du médicament

Comme nous l'avons vu précédemment une fois la prescription effectuée par le médecin traitant ou par le médecin coordonnateur en cas de nécessité, plusieurs circuits peuvent coexister selon le statut réglementaire du traitement et le fait que la structure d'HAD dispose ou non d'une PUI.

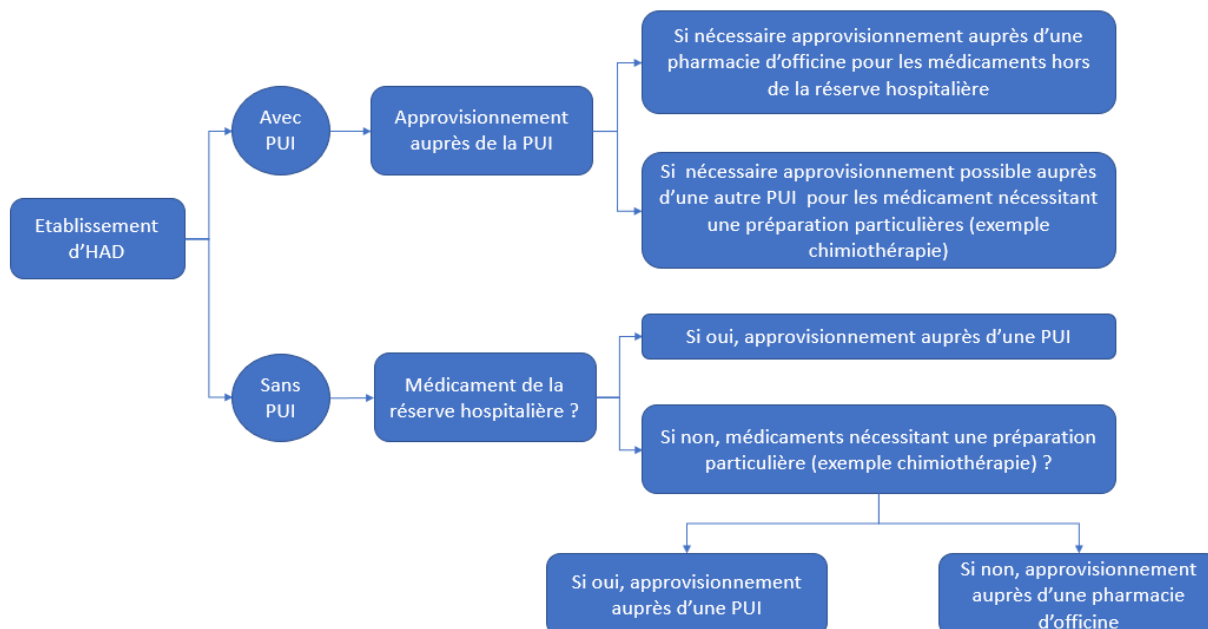


Figure 3 Schéma du circuit du médicament pour les établissements d'HAD

Celles disposant d'une PUI doivent s'approvisionner auprès de cette dernière pour les médicaments comme pour les dispositifs médicaux. Cependant, il est possible d'établir une convention avec une pharmacie d'officine pour qu'elle réalise cet approvisionnement lorsque cela permet de simplifier ou d'améliorer l'organisation des soins ou la qualité du service rendu au patient ⁴⁴.

Les établissements ne disposant pas d'une PUI s'approvisionnent de manière générale auprès d'une pharmacie d'officine. Pour les médicaments de la réserve hospitalière différentes possibilités existent. Ils peuvent s'approvisionner soit auprès d'entreprises pharmaceutiques, soit auprès d'une pharmacie d'officine ⁴⁵. Cependant au vu des difficultés d'approvisionnement rencontrées avec ce type d'organisation, la loi HPST a permis d'avoir recours à la PUI d'un autre établissement de santé ^{46 47}.

Enfin concernant les spécialités pharmaceutiques reconstituées, comme les chimiothérapies, les établissements d'HAD qu'ils disposent ou non d'une PUI peuvent s'approvisionner auprès de la PUI d'un autre établissement ^{46 48 49 50}.

D. Critères d'éligibilités à une prise en charge en HAD

Lorsqu'un médecin envisage une prise en charge ambulatoire pour l'un de ses patients, plusieurs critères sont à prendre en compte afin de savoir si celle-ci devrait se faire via une hospitalisation à domicile. Un outil, intitulé ADOP-HAD pour Aide à la Décision

d'Orientation des Patients en HAD, a été développé par la Haute Autorité de Santé sous forme de quelques questions simples pour permettre cette orientation de la prise en charge.

Tout d'abord, 2 prérequis majeurs concernant la situation du patient sont nécessaires :

- sa situation clinique ne doit pas nécessiter l'accès immédiat à un plateau technique comme un bloc opératoire ou une surveillance médicale et paramédicale de chaque instant comme cela peut être le cas dans un service de soins intensifs. En effet, même si les établissements d'HAD doivent assurer une prise en charge continue, ils ne sont pas en permanence au domicile du patient. Cette continuité est effective dans le sens où l'organisation d'une HAD doit permettre à son personnel médical et paramédical d'intervenir au domicile du patient lorsqu'un problème leur est rapporté soit par le patient lui-même ou son entourage ou par un autre intervenant de sa prise en charge.

- Le patient ne doit pas être en situation d'isolement ou dans l'incapacité physique ou cognitive d'alerter l'HAD en cas de problème. Ce 2^{ème} prérequis est parfois plus difficile à appréhender notamment pour un médecin hospitalier qui assure la prise en charge d'un patient pour la 1^{ère} fois. C'est pourquoi les établissements d'HAD doivent évaluer cela avant de pouvoir accepter la demande de prise en charge d'un patient.

Une fois ces prérequis vérifiés, la nature des traitements et/ou des soins effectués nécessiteront une prise en charge en HAD obligatoire selon les 2 grands cas de figures suivants :

- L'administration de médicaments de la réserve hospitalière
- La réalisation de soins de nature hospitalière comme les pansements de thérapie par pression négative ou encore le drainage pleural.

En dehors de ces situations, la prise en charge en HAD sera à évaluer au cas par cas selon de multiples paramètres qui peuvent être liés :

- à l'importance de la prise en charge à assurer. Elle peut être due selon les cas à la complexité des soins en eux-mêmes, au temps important nécessaire à leur réalisation ou encore au passage fréquent au domicile. On peut citer comme exemple la nécessité de soins de pansements importants après une chirurgie ou le passage pluri-quotidien de soignants pour l'administration d'un traitement antibiotique intra-veineux.

– à la fragilité de la situation du patient. Cela peut être objectivé au vu des risques d'aggravation de sa maladie, des multiples hospitalisations que le patient a connues récemment.

Ainsi, les différents modes de prises en charges en HAD définis par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) sont définis dans le Tableau 1.

Libellé du mode de prise en charge
Assistance respiratoire
Nutrition parentérale
Traitements intraveineux
Soins palliatifs
Chimiothérapie anticancéreuse
Nutrition entérale
Prise en charge de la douleur
Autres traitements
Pansements complexes et soins spécifiques (stomies compliquées)
Post-traitement chirurgical
Rééducation orthopédique
Rééducation neurologique
Surveillance post-chimiothérapie anticancéreuse
Soins de nursing lourds
Education du patient et/ou de son entourage
Surveillance de radiothérapie
Transfusion sanguine
Surveillance de grossesse à risque
Post-partum pathologique
Prise en charge du nouveau-né à risque
Surveillance d'aplasie
Prise en charge psychologique et/ou sociale
Sortie précoce de chirurgie

Tableau 1 Liste des modes de prise en charge en HAD

E. Déroulement général d'une prise en charge en HAD

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge en HAD nécessite l'accord du patient. Son choix devra être éclairé sur les avantages et les risques de cette prise en charge notamment par rapport à une hospitalisation traditionnelle. L'accord du médecin traitant est également nécessaire pour établir la demande de prise en charge en HAD. En pratique la demande d'hospitalisation en HAD est faite directement auprès de l'établissement d'HAD ou via un logiciel d'aide à l'orientation en structures sanitaires ou médico-sociales. Un projet thérapeutique est établi dans le cadre de cette demande. Suite à cette démarche l'équipe de coordination de l'établissement d'HAD évaluera la faisabilité de cette prise en charge. Pour cela, une visite au domicile du patient sera réalisée permettant l'évaluation de critères non seulement médicaux mais aussi psychologiques, sociaux et environnementaux.

– Critères médicaux

La gravité, la sévérité et l'évolutivité d'une pathologie tout comme les effets indésirables chimio-induits attendus sont évalués afin d'adapter au mieux le projet thérapeutique. Pour autant ils ne sont pas en soi des critères pouvant contre-indiquer une prise en charge en HAD. De la même manière, des facteurs plus généraux de fragilité comme l'âge, l'état de dénutrition et le statut de performance seront autant de paramètres à intégrer pour s'assurer de la bonne prise en charge du patient. Seul un état d'agitation ou une altération des fonctions cognitives peuvent empêcher la réalisation de la chimiothérapie à domicile.

– Critères psychologiques

Le patient étant acteur de sa prise en charge, une évaluation psychologique préalable est nécessaire. Elle permet de s'assurer que la réalisation de la chimiothérapie à domicile n'est pas susceptible d'engendrer un état d'agitation, de stress voire de confusion pouvant compliquer la prise en charge. En cas de besoin, un soutien psychologique peut être mis en place au cours de l'HAD.

– Critères sociaux-économiques

Les situations à risque tel que l'isolement social, la dépendance du patient, l'existence de personne à charge ou encore des difficultés économiques doivent être identifiées. Un référent social devra alors intervenir dans la prise en charge du patient. L'entourage du patient doit autant que possible être impliqué dans sa prise en charge.

– Critères environnementaux

Une évaluation du domicile est réalisée pour juger si, en pratique, les conditions sont réunies pour une administration en toute sécurité de la chimiothérapie notamment du point de vue de l'hygiène du domicile.

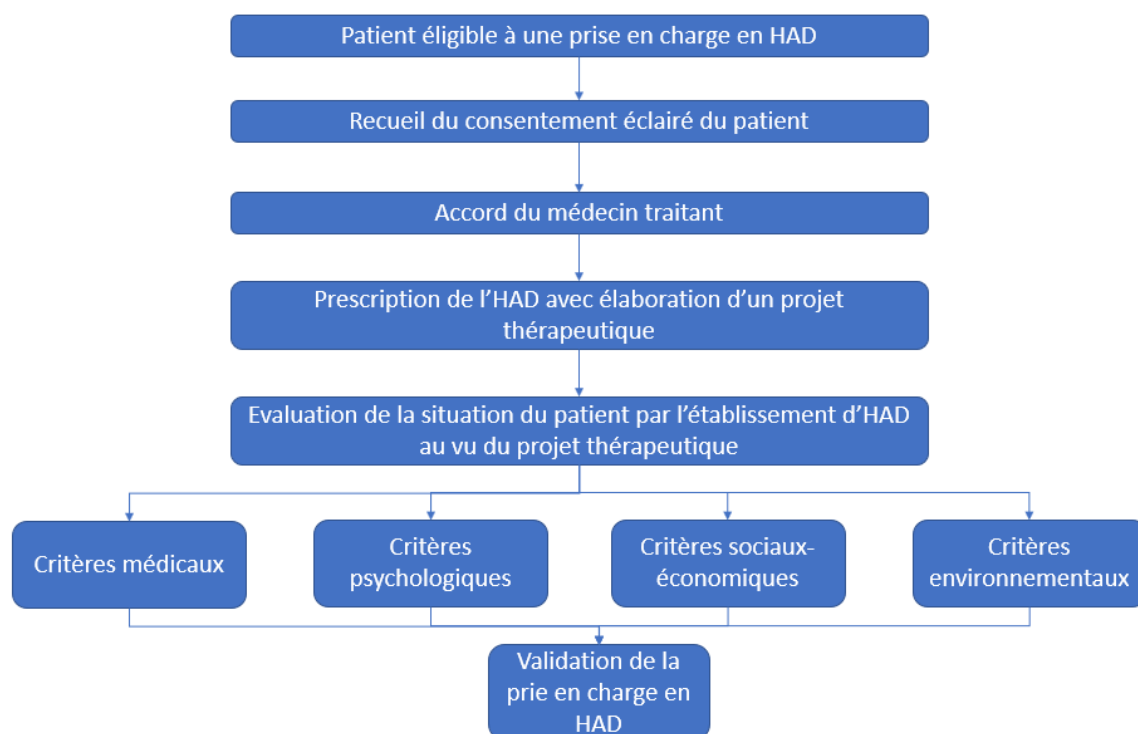


Figure 4 Etapes préalables à la prise en charge en HAD

Une fois la prise en charge actée par l'établissement d'HAD, il convient de s'assurer de la continuité des soins particulièrement en cas d'urgence. Il est ainsi recommandé que le centre hospitalier le plus proche du patient soit prévenu et informé de sa situation ainsi que de la conduite à tenir en cas de problème en tant que centre de 1^{er} recours. De même, il est recommandé que le service hospitalier prescripteur de la chimiothérapie définisse un interlocuteur pouvant être contacté dans une telle situation cette fois-ci en 2^{ème} recours.

III. Spécificités liées à la réalisation des chimiothérapies à domicile

A. Autorisation à la prise en charge des patients atteints de cancer.

La prise en charge des patients atteints de cancer par un établissement de santé, dont fait partie la réalisation des chimiothérapies, est une activité soumise à autorisation délivrée par l'ARS. Pour cela l'établissement doit répondre à de nombreux critères parmi lesquels on retrouve :

- Le respect de 6 mesures transversales de qualité comprenant :
 - o La mise en place d'un dispositif d'annonce
 - o La mise en place de réunion de concertation pluridisciplinaire
 - o La remise au patient d'un programme personnalisé de soins
 - o Le suivi des référentiels de bonne pratique
 - o L'accès pour la personne malade à des « soins de supports »
 - o L'accès pour la personne malade aux traitements innovants et aux essais cliniques
- Le respect de critères d'agréments propres à chacune des pratiques thérapeutiques effectuées. Pour la réalisation des chimiothérapies, l'Institut National du Cancer (INCa) a défini 15 critères devant être respectés ⁵¹.
- Avoir un seuil d'activité minimal qui est fixé à 80 patients traités par an dont au moins 50 en ambulatoire via les services d'hospitalisation de jour.

A la lecture de ces critères, l'autorisation d'un établissement d'HAD peut être obtenue dans 2 contextes :

- Soit il est rattaché à un centre hospitalier bénéficiant lui-même d'une autorisation à la réalisation des chimiothérapies. Il peut alors réaliser cette activité sans démarches supplémentaires ⁴³.
- Soit il est indépendant et il doit donc effectuer des démarches afin d'obtenir le statut « d'établissement associé » à un établissement autorisé à la réalisation de chimiothérapie.

B. Prescription de la chimiothérapie

Elle doit être faite par un médecin habilité au vu de sa spécialité médicale et selon les conditions fixées lors de l'obtention de l'autorisation à la prise en charge des patients atteints de cancer (respect des référentiels de bonne pratique, mise en place de réunion de concertation pluridisciplinaire...).

Ainsi dans le cadre d'une HAD, c'est le médecin oncologue qui effectue la prescription initiale de la chimiothérapie et détermine le protocole que le patient va suivre. La réalisation des administrations suivantes d'un même cycle de traitement pourra être validée par la suite soit par le médecin traitant soit par le médecin coordonnateur.

C. Préparation de la chimiothérapie

La préparation en elle-même doit respecter de nombreuses exigences, notamment les Bonnes Pratiques de Préparation, afin d'assurer une qualité et une sécurité de cette activité. Cela nécessite d'avoir des locaux et des équipements adaptés ainsi qu'un personnel formé et en nombre suffisant.

La réalisation des chimiothérapies en HAD doit répondre à de nombreuses exigences qui rendent la prise en charge des patients complexes. Cela est d'autant plus vrai dans le cas du Blinatumomab :

- d'une part du fait de son statut réglementaire réservant ce traitement à l'usage hospitalier et dont la prescription est réservée aux spécialistes en hématologie
- d'autre part du fait de son mode d'administration effectué en perfusion continue sur une durée de 4 semaines.

Ainsi il est apparu nécessaire de décrire l'ensemble de la prise en charge à domicile des patients traités par Blinatumomab afin de mettre en évidence toutes les problématiques qu'il a fallu résoudre ainsi que celles qui restent à solutionner.

3^{ème} partie : Etude rétrospectives portant sur les patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O : efficacité, tolérance et parcours de soins complexes

I. Contexte

Comme nous avons pu le décrire le traitement par Blinatumomab des patients atteints de LAL B a amené des changements importants aussi bien dans la stratégie adoptée pour le traitement de la maladie que dans l'organisation du parcours de soins des patients en bénéficiant. Nous avons ainsi mené une étude rétrospective sur l'ensemble des patients traités à l'IUCT-O par Blinatumomab avec :

- comme objectif principal : l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ce traitement.
- comme objectif secondaire : l'analyse des parcours de soins complexes mis en place pour son utilisation.

II. Matériel et méthodes

A. Critères de jugement

1. Objectif principal

Il s'agit de décrire l'utilisation du Blinatumomab en pratique clinique courante pour les patients traités à l'IUCT-O en terme :

- d'efficacité du traitement avec comme critères retenus :
 - le taux de rémission complète caractérisé selon la récupération hématologique. Cette dernière étant déterminée par les taux de plaquettes et de PolyNucléaires Neutrophiles (PNN) retrouvés dans la circulation sanguine.
 - la réponse moléculaire obtenue caractérisée par le niveau de la maladie résiduelle.
 - la durée de survie globale et la durée de survie sans progression. Les médianes de ces 2 critères ont été calculées en utilisant le logiciel RStudio® (Version 1.1.414).

Les définitions de chacun de ces critères sont données dans le tableau 2.

Rémission complète RC ($< 5\%$ de blastes sur le myélogramme et aucun signe clinique évident de la maladie)	avec pleine récupération hématologique (RCh)	Taux de plaquette $> \geq 100\text{G/L}$ et taux de PNN $> \geq 1\text{ G/L}$ à l'hémogramme
	avec récupération hématologique incomplète (RCi)	Taux de plaquette $> \geq 100\text{G/L}$ ou taux de PNN $> \geq 1\text{ G/L}$ à l'hémogramme
	avec récupération hématologique partielle (RCp)	Taux de plaquette $> \geq 50\text{G/L}$ et taux de PNN $> 0,5\text{ G/L}$ à l'hémogramme
	sans récupération hématologique (RCs)	Taux de plaquette $< \leq 50\text{G/L}$ et taux de PNN $> 0,5\text{ G/L}$ à l'hémogramme
Réponse moléculaire complète	MRD indétectable à un seuil de sensibilité de 10^{-5}	
Survie Globale (SG)	Temps écoulé depuis le 1er jour de traitement par Blinatumomab jusqu'à la date du décès ou des dernières nouvelles obtenues	
Survie sans progression (SSP)	Temps écoulé depuis le 1er jour de traitement par Blinatumomab jusqu'à la mise en évidence de la rechute	

Tableau 2 Définitions des critères d'efficacité utilisés

- De tolérance du traitement.

Le critère retenu est la survenue d'effets indésirables avec leur proportion au sein de notre population ainsi que leur stade de gravité. Ce dernier a été déterminé en utilisant la CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), terminologie descriptive déterminée par l'Institut national du cancer américain ⁵². Les effets indésirables étudiés étaient : le syndrome de relargage cytokinique, les toxicités neurologiques et les infections survenues.

2. Objectif secondaire

Il s'agit de décrire le parcours de soins des patient traités par Blinatumomab avec les différentes problématiques engendrées par la prise en charge à domicile.

B. Populations étudiées

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients adultes traités par BLINATUMOMAB à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole (IUCT-O) quel soit le statut du médicament au moment du traitement.

Les modalités de la prise en charge à domicile organisées par le service d'hématologie et la pharmacie à usage intérieur de cet établissement ont été recueillies.

C. Durée du recueil

Pour chaque patient le recueil des données relatives à l'efficacité et à la tolérance a été effectué à partir de la date du diagnostic initial de la LAL. La date des dernières informations recueillies diffère selon les patients. Elle correspond soit à la date du décès soit à la date de la dernière consultation ou visite de suivi à l'IUCT-Oncopole. Ainsi certains patients ont été considérés comme perdus de vue quand la suite de leur prise en charge a été effectuée dans un autre établissement une fois leur traitement par Blinatumomab terminé.

D. Données recueillies

1. **Objectif principal**

Les données ont été collectées via les dossiers patients informatisés des logiciels ORBIS® et DPI® ainsi que sur le logiciel de prescriptions des chimiothérapies CHIMIO®. Les données recueillies sont :

- Les caractéristiques démographiques : âge et sexe.
- Le statut des patients selon l'échelle de performance OMS (Organisation Mondiale de la Santé)/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- Les caractéristiques de la LAL au diagnostic initial de la maladie et lors de la rechute : anomalies cytogénétiques, immunophénotypage, taux de leucocytes dans le sang et la moëlle osseuse.
- Les traitements antérieurs reçus : nombre de ligne de traitement, type de traitement (chimiothérapies, immunothérapies, thérapie ciblée comme les Inhibiteurs de tyrosine kinase)
- La situation du patient avant son traitement par Blinatumomab : réfractaire, en rechute (avec la durée de la rémission cytologique) ou avec une maladie résiduelle positive suite aux traitements antérieurs.
- La réalisation ou non d'une greffe de Cellule Souche Hématopoïétique (CSH) avant ou après le traitement par Blinatumomab.

- Les données relatives à l’efficacité et à la tolérance du traitement par Blinatumomab : taux de rémission cytologique, niveau de la MRD, durée de survie globale et de survie sans progression de la maladie, effets indésirables observés.

Pour deux patients de notre population, la prise en charge à l’IUCT-O n’a débuté que lors de l’initiation du traitement par Blinatumomab. Ainsi les données antérieures ont été collectées dans les courriers transmis par les établissements qui avaient assuré leur prise en charge jusqu’alors.

2. Objectif secondaire

Les données ont été recueillies auprès des différents acteurs impliqués dans cette prise en charge :

- les pharmaciens de la PUI de l’IUCT-O
- les hématologues du service d’hématologie de l’IUCT-O
- l’IDE de coordination de parcours de soins complexe de ce même service
- le médecin de l’ARS Occitanie en charge de l’activité d’hospitalisation à domicile
- des médecins coordonnateurs d’établissement d’HAD membres de la FNEHAD (Fédération Nationale des Etablissements d’Hospitalisation A Domicile)

Elles concernaient :

- La préparation des poches de Blinatumomab
- Le mode d’administration de ce traitement
- L’organisation de la prise en charge des patients atteints de LAL B au sein du service d’hématologie de l’IUCT-O
- L’organisation du parcours de soins des patients entre les séances d’hospitalisation de jours et l’hospitalisation à domicile
- les établissements HAD de la région Occitanie éligible à la réalisation de chimiothérapie à domicile à l’aide de la cartographie effectuée par l’ARS.

E. Analyses effectuées

1. **Objectif principal**

a) *Sous population étudiées*

Pour l'étude des critères d'efficacité et de tolérance, les patients ont été séparés en 3 groupes correspondant aux 3 indications distinctes retenues pour le traitement par Blinatumomab :

- 1^{er} groupe : patients atteints d'une LAL sans chromosome Philadelphie en rechute ou réfractaires.
- 2^{ème} groupe : patients atteints d'une LAL avec chromosome Philadelphie en rechute ou réfractaires.
- 3^{ème} groupe : patients atteints de LAL sans chromosome Philadelphie en rémission cytologique mais ayant une maladie résiduelle minimale positive.

Les indications retenues pour l'utilisation du Blinatumomab ont évolué au cours du temps selon les différentes modalités permettant d'avoir accès à ce traitement et sont ici définies :

- L'essai clinique de phase III Tower. Il s'agit d'un essai prospectif randomisé de phase 3 évaluant le traitement par Blinatumomab chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de LAL de type B à chromosome Philadelphie négatif étant en rechute ou réfractaire aux traitements reçus préalablement. Les patients devaient également avoir un taux de blastes supérieur à 5% dans la moëlle osseuse et un statut de performance ECOG inférieur ou égal à 2.
- L'essai clinique de phase II ALCANTARA. Il s'agit d'un essai prospectif de phase 2 évaluant le traitement par Blinatumomab chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de LAL de type B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire à un traitement par au moins un Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) de 2^{ème} génération ou intolérant à un ITK de 2^{ème} génération et à l'Imatinib. Les patients devaient également avoir un taux de blastes supérieur à 5% dans la moëlle osseuse et un statut de performance ECOG inférieur ou égal à 2.

- L'utilisation dans le cadre de l'ATU nominative qui s'est faite pour le traitement d'une LAL à chromosome Philadelphie Positif et pour le traitement d'une LAL à chromosome Philadelphie négatif avec MRD positive.
- Les indications dans le cadre de l'ATU de cohorte qui étaient :
 - o Le traitement des patients adultes présentant LAL B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une MRD à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} .
 - o Le traitement des patients adultes présentant une LAL B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
- L'AMM qui autorise le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Tous les patients peuvent initialement recevoir 2 cycles de traitements. Puis ceux ayant eu une rémission cytologique avec récupération hématologique complète ou partielle sont éligibles pour la réalisation de 3 nouveaux cycles de traitements.

Enfin certains patients ont été traités en dehors des indications de l'AMM car la situation clinique le justifiait.

b) Données de la littérature utilisées comme éléments de comparaison

Pour les deux premiers groupes de patients nous avons décrit la gravité de leur situation, avant traitement par Blinatumomab, en termes de taux de rémission, de durée de survie sans progression et de survie globale qui pouvaient être attendus. Nous avons utilisé pour cela les données de la littérature qui décrivent les résultats obtenus avec les traitements de sauvetage historiques utilisés avant l'arrivée du Blinatumomab.

Pour le 3^{ème} groupe de patients nous avons simplement présenté la gravité de la situation en termes de risque de rechute en l'absence de traitement. Pour cela nous avons utilisé les données de la littérature montrant le risque de rechute plus important des patients en rémission complète avec une MRD positive par rapport à ceux avec une MRD négative.

Enfin après traitement par Blinatumomab les résultats obtenus à l'IUCT-Oncopole dans chacun de nos sous-groupes, ont été comparés respectivement aux résultats obtenus dans les 3 essais cliniques majeurs effectués dans chacune des 3 indications retenues :

- Pour le 1^{er} groupe les résultats ont été comparés aux données de l'essai clinique de phase III TOWER. Au préalable à cette comparaison nous avons retiré les données des 4 patients de notre population traités dans le cadre de cet essai.
- Pour le 2^{ème} groupe : les données ont été comparées aux résultats de l'essai clinique de phase II ALCANTARA. Au préalable à cette comparaison nous avons retiré les données du patient de notre population traité dans le cadre de cet essai.
- Pour le 3^{ème} groupe : les données ont été comparées à l'essai clinique de phase II BLAST.

Nous avons également comparé les données de tolérance recueillies concernant les 3 principaux effets indésirables retenus dans notre étude (syndrome de relargage cytokinique, toxicité neurologique et infections) à celles des essais cliniques cités ci-dessus.

2. Objectif secondaire

L'analyse a porté sur les différentes problématiques rencontrées qui concernaient :

- La préparation du Blinatumomab et son mode d'administration
- Les établissements d'HAD travaillant en lien avec l'IUCT-O
- Le parcours de soins du patient entre l'hospitalisation à l'IUCT-O et sa prise en charge à domicile effectués soit par des prestataires de santé soit par des établissements d'HAD.

III. Résultats

A. Efficacités et tolérance

1. Nombres de patients traités

Au total 31 patients ont été traités par Blinatumomab à l'IUCT-O. Un patient de notre population atteint d'une LAL Phi négatif a été traité selon deux modalités. En premier lieu, il a reçu du Blinatumomab dans le cadre de sa MRD positive durant la période de l'ATU nominative. Cela a permis une négativation de celle-ci et après 5 cycles il a suivi un simple traitement d'entretien par voie orale à base de Mercaptopurine et Méthotrexate. Il a par la

suite rechuté et un traitement par Blinatumomab a de nouveau été entrepris cette fois-ci dans le cadre de l'AMM. Ce patient ayant été compté dans chacune des modalités de traitement, nous obtenons finalement un total de 32 patients traités selon la répartition suivante :

- 18 patients traités pour une LAL à chromosome Philadelphie négatif en situation de rechute ou réfractaire aux traitements précédents
- 8 patients traités pour une LAL à chromosome Philadelphie positif en rechute
- 6 patients traités dans une situation de rémission cytologique avec persistance d'une MRD positive, 5 étant atteints d'une LAL à chromosomes Philadelphie négative et 1 avec une LAL à chromosome Philadelphie positive.

2. Durée du recueil

Elle s'étale du mois de mars 2012 au mois de juillet 2018, date de la dernière mise à jour du recueil.

3. Caractéristiques démographiques

Elles sont décrites dans le tableau 3.

		Patients Phi Neg MRD neg	Patients Phi Plus MRD neg	Patients MRD+
Nombre de patients	Total	18	8	6
	Femme	5	4	0
	Homme	13	4	6
Age médian (Min _ Max)		57.50 (26 -79)	62 (26 – 70)	36.5 (31 – 68)

Tableau 3 Caractéristiques démographiques initiales des patients traités à l'IUCT-O

4. Etat de la maladie avant traitement par Blinatumomab

Tous les patients avaient reçu au moins une 1^{ère} ligne de traitement préalable comprenant une polychimiothérapie intensive selon les protocoles établis soit par le « Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia » (ou « GRAALL ») soit par le « European Working Group for Adult ALL » (ou EWALL). Seul 1 patient n'a pas été traité selon l'un de ces protocoles mais il a également reçu une polychimiothérapie comprenant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone à laquelle a été associé le

Ponatinib (Hyper CVAD + Ponatinib). Ces données sont résumées dans le tableau 4. A noter que 4 patients ont également bénéficié d'une greffe de CSH dans leur traitement antérieur, l'un atteint d'une LAL à chromosome Philadelphie négatif, les 3 autres atteints d'une LAL à chromosome Philadelphie positif.

Sous-groupe de LAL B	Traitement antérieur N°1	Nombre de patients
LAL B Phi – en rechute ou réfractaire	EWALL Ph-	4
	GRAAL 2005	1
	GRAAL 2014	8
	GRAAL SA 02	1
	GRAAL SA 2008	2
	GRAAL2005	1
LAL Phi + en rechute ou réfractaire	EWALL Ph+	4
	GRAAL 2005	1
	GRAAPH 2013	1
	GRAAPH 2014	2
LAL Phi – avec MRD positive	EWALL Ph-	1
	GRAAL 2014	4
LAL Phi + avec MRD positive	HyperCVAD + Ponatinib	1

Tableau 4 Première ligne de traitement des patients

L'état de la maladie des patients avant leur traitement par Blinatumomab est résumé dans le tableau 5.

	Etat de la maladie	Nombre de patients
LAL Phi neg MRD neg	Réfractaire	3
	1ère rechute avec RC de - de 12 mois	8
	1ère rechute avec RC de + de 12 mois	3
	2ème rechute	3
	3ème rechute et plus	1
LAL Phi pos MRD neg	1ère rechute avec RC de - de 12 mois	4
	2ème rechute	3
	3ème rechute et plus	1
LAL Phi neg MRD pos	En 1ère rémission cytologique	5
LAL Phi pos MRD pos	En 2nd rémission cytologique	1

Tableau 5 Etat de la maladie avant traitement par Blinatumomab

La majorité des patients a bénéficié du traitement par Blinatumomab en 2^{ème} ligne de traitement. En effet, 23 d'entre eux étaient en situation réfractaire, de 1^{ère} rechute ou en 1^{ère} rémission cytologique.

5. Modalités de traitement par Blinatumomab

Les patients ont été traités par Blinatumomab selon les 5 modalités différentes décrites précédemment ainsi qu'en dehors des indications de l'AMM. La répartition des patients est donnée dans le tableau 6 :

Indication du traitement	Modalité du traitement par Blinatumomab	Nombre de patient
LAL Phi neg MRD neg	Essai Tower	4
	AMM	14
LAL Phi neg MRD pos	ATU nominative	3
	ATU de cohorte	2
LAL Phi pos MRD neg	Essai Alcantara	1
	ATU nominative	2
	Hors - AMM	5
LAL Phi pos MRD pos	Hors - AMM	1

Tableau 6 Indication et modalité du traitement par Blinatumomab

Quelle que soit la modalité selon laquelle les patients ont été traités, le schéma initial de traitement par Blinatumomab était le même. Les patients pouvaient recevoir 2 cycles de Blinatumomab afin d'obtenir une rémission cytologique. Chaque cycle correspondait à une perfusion intraveineuse continue sur une durée de 4 semaines à la dose de 28 µg/jour suivie de 2 semaines sans traitement sauf pour le 1^{er} cycle où une augmentation progressive des doses a été effectuée. Ainsi tous les patients ont reçu une 1^{ère} semaine de traitement à 9µg/jour avant une augmentation des doses à 28µg/jour si la tolérance le permettait. Tous les patients ont reçu 20 mg de dexaméthasone intraveineuse 1 heure avant le début de chaque cycle.

Suite à ces 2 premiers cycles les patients en rémission cytologique ont bénéficié de cycles supplémentaires selon différents schémas :

- dans le cadre de l'AMM et de l'essai ALCANTARA ils pouvaient recevoir 3 cycles supplémentaires.
- dans le cadre de l'essai TOWER ils pouvaient recevoir jusqu'à 8 cycles supplémentaires.

Enfin concernant la pré-phase de traitement quelques différences sont également à noter. En effet, dans le but de réduire la charge tumorale afin de limiter la survenue d'un

syndrome de relargage cytokinique, les patients ayant plus de 50% de blastes au myélogramme ou plus de 15G/L de blastes circulants recevaient un traitement cytoréducteur. Pour les 5 patients de notre population traités dans le cadre des essais cliniques TOWER et ALCANTARA il était constitué d'une injection IV de dexaméthasone à la dose 10mg/m²/jour alors que pour 9 de nos patients traités hors essais, il s'agissait d'un traitement associant Cyclophosphamide, Endoxan et Prednisolone (COP) répété plusieurs fois si nécessaire.

6. Patients traités pour une LAL à chromosomes Philadelphia négatif en rechute ou réfractaire

Le résumé des données recueillies concernant la situation des patients et les résultats obtenus est présenté dans le tableau 7.

18 patients ont été évalués dans ce sous-groupe. Ils ont tous débuté au moins un cycle de traitement. Seuls les patients en rémission cytologique ou présentant une stabilité de la maladie malgré l'absence de rémission suite au 1^{er} cycle ont pu effectuer un 2nd cycle.

3 étaient réfractaires au traitement reçu précédemment, 12 étaient en situation de 1^{ère} rechute et 3 en situation de 2^{ème} rechute. A noter qu'un des patients en situation de 1^{ère} rechute avait bénéficié, plus d'un an avant le traitement par Blinatumomab, d'une greffe de cellules souches. De plus, pour deux patients de ce sous-groupe, la prise en charge au sein de l'IUCT-Oncopole n'a été assurée que lors de l'initiation du traitement par Blinatumomab. L'un pour son inclusion dans l'essai TOWER, l'autre pour son traitement dans le cadre de l'AMM suite à sa rechute.

Ils ont tous effectué au moins un cycle de Blinatumomab. Cependant, pour 3 d'entre eux le traitement a dû être interrompu avant la fin des 4 semaines. Pour l'un d'entre eux, cela était dû à une dégradation de son état général et pour les 2 autres cela était lié à une mise en évidence de blastes circulants témoignant d'un échec précoce du traitement.

3 patients ont bénéficié d'une greffe de CSH dont 2 suite à la rémission complète obtenue après traitement par Blinatumomab. Le 3ème a quant à lui bénéficié de cette greffe après une rémission complète obtenue après son traitement par InO suite à l'échec du Blinatumomab.

N° du patient	Sexe	Age lors C1	Etat de la maladie	Durée de la rémission pré-C1	Nombre de cure	Conclusion RC post-C1	Conclusion RC post-C2	MRD post-C1	MRD post-C2	Raison de l'arrêt du Blinatumomab	Greffe	Décès	Survie globale	SSP
1	H	29	2ème rechute	NC	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Non	2	0
2	H	36	1ère rechute	19	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Non	10	0
3	H	41	1ère rechute	11	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Oui	2	0
4	H	77	Réfractaire	NA	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Non	8	0
5	F	42	1ère rechute	4	2	RCh	RCh	Neg	Neg	Rechute après C2	Non	Oui	4	2
6	H	52	1ère rechute	9	2	RCh	RCh	Pos	Pos	NA (en cours de traitement)	Non	Non	2	1
7	H	67	1ère rechute	8	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Non	7	0
8	H	55	2ème rechute	0	2	Absence de RC	Réfractaire	NA	NA	Echec	Post InO	Oui	8	0
9	H	70	1ère rechute	32	5	RCh	RCh	Neg	Neg	Fin du traitement	Non	Non	11	9
10	H	26	2ème rechute	1	1	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec	Non	Oui	4	0
11	H	48	1ère rechute	16	1	Décès lors C1	NA	NA	NA	Décès lors C1	Non	Oui	1	0
12	H	60	Réfractaire	NA	3	RCh	RCh	Pos	Pos	Greffe	Post Blina-tumomab	Non	25	24
13	H	63	1ère rechute	5	1	Décès lors C1	NA	NA	NA	Décès lors C1	Non	Oui	1	0
14	F	68	1ère rechute	1	2	RCh	Rechute lors C2	Neg	NA	Rechute lors C2	Non	Oui	5	2
15	F	53	1ère rechute post greffe	18	9	RCh	RCh	Neg	Neg	Fin du traitement	Pré Blina-tumomab	Non	42	41
16	H	65	Réfractaire	NA	2	Absence de RC	Réfractaire	NA	NA	Echec	Non	Oui	2	0
17	F	72	1ère rechute	5	9	RCh	RCh	Neg	Neg	Fin du traitement	Non	Non	38	37
18	F	79	1ère rechute	3	1	Décès lors C1	NA	NA	NA	Décès lors C1	Non	Oui	0	0

Survie globale : donnée en mois ; SSP : Survie sans progression donnée en mois; NC : Non Connue ; NA : Non applicable ; Pos : Positive ; Neg : Négative ; C1 : 1^{ère} cure de Blinatumomab ; C2 ; 2^{ème} cure de Blinatumomab

Tableau 7 Résumé des données recueillies pour les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL B Phi – en rechute ou réfractaire

Le détail des résultats obtenus en termes de rémissions et réponses moléculaires, suite aux 1^{er} et 2^{ème} cycle, sont donnés dans le tableau 8.

	Réponse cytologique et moléculaire	Nombre de patients	%
Après le 1 ^{er} cycle	RC complète avec pleine récupération hématologique	7	38,89%
	avec MRD négative	5	27,78%
	avec MRD positive	2	11,11%
	Réfractaire au traitement	6	33,33%
	Patient décédé pendant le 1 ^{er} cycle	3	16,67%
	Absence de rémission	2	11,11%
Après le 2 ^{ème} cycle	RC complète avec pleine récupération hématologique	5	27,78%
	avec MRD négative	3	16,67%
	avec MRD négative	2	11,11%
	Réfractaire au traitement	2	11,11%
	Rechute suite au 2 ^{ème} cycle	2	11,11%

Tableau 8 Résultats obtenus suite au 1^{er} et 2^{ème} cycle de traitement par Blinatumomab chez les patients avec une LAL Phi- R/R traités à l'IUCT-O

a) *Evaluation de la rémission cytologique (cf tableau 8)*

7 patients étaient en rémission complète suite au 1^{er} cycle de traitement par Blinatumomab soit un taux de rémissions de 38.89%. Toutes ces rémissions complètes étaient également accompagnées d'une récupération hématologique complète. Parmi les patients en rémission 6 étaient en situation de 1^{ère} rechute dont un pour lequel cette rechute survenait après une greffe de CSH et le dernier était réfractaire au traitement initial.

2 patients n'ont pas obtenu de rémission cytologique sans pour autant montrer de signe de progression de la maladie suite au 1^{er} cycle. Ces 2 patients étaient respectivement en situation de 2^{nde} rechute et réfractaire aux traitements précédents. Par contre après le 2^{ème} cycle effectué ils ont été déclarés réfractaires au Blinatumomab du fait de la progression de la maladie.

6 autres patients ont été déclarés réfractaires au traitement du fait de la progression de la maladie dans les 6 semaines suivant le 1^{er} jour de perfusion. Parmi ces patients, 2 étaient en situation de 2^{nde} rechute et 1 réfractaire au traitement précédent. La progression a été mise en évidence soit sur le myélogramme d'évaluation effectué à la fin de la perfusion soit du fait de la présence de blastes sur la NFS.

3 patients sont décédés au cours du 1^{er} cycle c'est-à-dire dans les 6 premières semaines suivant l'initiation du Blinatumomab. Un de ces trois patients a stoppé sa perfusion avant son terme. Ils faisaient partie des patients les plus fragiles de notre étude avec un stade OMS égal à 3 et l'un d'entre eux présentait un état fébrile avant l'initiation du traitement par Blinatumomab alors que les deux autres avaient un traitement antibiotique en cours au moment de l'initiation du cycle.

b) Evaluation de la réponse moléculaire

La rémission complète n'a pas systématiquement été accompagnée d'une rémission moléculaire.

Ainsi, sur les 7 patients en rémission cytologique complète, 5 d'entre eux ont également eu une rémission moléculaire dès le 1^{er} cycle c'est-à-dire avec une MRD négative. Cette rémission moléculaire s'est maintenue tout au long du traitement par Blinatumomab sauf pour l'un des patients qui a présenté une rechute cytologique au cours de la 2^{ème} cure.

Pour les 2 autres patients la MRD est restée positive suite au 1^{er} cycle à un taux de 10^{-4} pour l'un et situé entre 10^{-5} et 10^{-4} pour l'autre. Ces taux sont restés similaires suite au 2^{ème} cycle. L'un de ces patients est en cours de réalisation de son troisième cycle, l'autre a vu sa MRD se négativer à l'issue de son 3^{ème} et dernier cycle.

c) Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression

La médiane de survie pour l'ensemble des patients est de 4.5 mois avec des durées allant de 0 à 42 mois.

Pour les 7 patients ayant obtenu une rémission cytologique complète suite au 1^{er} cycle de Blinatumomab, la durée médiane de survie globale est de 11 mois avec des durées allant de 2 à 42 mois. Leur durée de survie sans progression médiane est de 9 mois avec des durées allant de 1 à 41 mois. 5 d'entre eux sont encore en vie dont 1 patient qui est toujours en cours de traitement.

Pour les 9 patients réfractaires ou en rechute après le 1^{er} ou le 2^{ème} cycle la médiane de survie est de 5 mois avec des durées allant de 2 à 10 mois. 5 de ces patients sont décédés.

d) *Devenir des patients*

Il est résumé dans l'organigramme suivant (Figure 6).

Les 7 patients ayant obtenu une rémission cytologique complète après leur 1^{er} cycle de traitement ont connu des évolutions de leurs maladies très diverses :

- 3 patients ont effectué 2 cycles de traitement. 2 d'entre eux ont rechutés et sont décédés respectivement 4 et 5 mois après l'initiation du Blinatumomab Le 3^{ème} est toujours en cours de traitement à l'heure actuelle avec un 3^{ème} cycle envisagé à l'issue duquel il devrait bénéficier d'une greffe de CSH.
- 1 patient a effectué 3 cycles de traitement. Il a été par la suite effectué une greffe de cellule souche hématopoïétique suite à laquelle il est toujours vivant près de 20 mois après celle-ci.
- 1 patient a effectué 5 cycles de Blinatumomab. Il est toujours en rémission complète à l'heure actuelle, 11 mois après l'initiation du 1^{er} cycle, sans traitement d'entretien mis en place.
- 2 patients ont réalisé 9 cycles de traitement le cadre du protocole TOWER. L'un d'eux est toujours en rémission cytologique plus de 42 mois après le 1^{er} cycle de traitement alors que l'autre a rechuté, en février 2018, plus de 37 mois après son 1^{er} cycle. Ce dernier patient étant pris en charge à Montpellier on ne connaît pas son devenir depuis cette rechute.

Les 2 patients n'ayant pas obtenus de rémission suite au 1^{er} cycle ont pu bénéficier d'un 2^{ème} cycle étant donné qu'une progression de la maladie n'avait pas non plus été mise en évidence. Ces 2 patients ont rechuté au cours du 2^{ème} cycle. L'un est décédé 2 semaines après l'arrêt du Blinatumomab. L'autre a effectué un traitement associant l'InO à une chimiothérapie avec obtention d'une nouvelle rémission complète lui permettant de bénéficier d'une greffe 4 mois après la mise en évidence de sa rechute. Il décèdera cependant moins de 3 mois après sa greffe des suites d'une maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease (GVHD)) cutanée, digestive et hépatique.

Pour les 6 patients réfractaires au traitement par Blinatumomab leur prise en charge suite à cet échec de traitement a été la suivante :

- 2 patients ont obtenu une nouvelle rémission l'un avec un traitement par InO seul l'autre avec un traitement associant l'InO Rituximab et chimiothérapie. Le 1^{er} a rechuté en

juillet 2018 plus de 10 mois après la mise en évidence de l'échec du traitement par Blinatumomab. Le 2nd est toujours en cours de traitement plus de 7 mois après l'arrêt du Blinatumomab.

- 1 patient a été orienté vers un autre centre hospitalier afin de bénéficier d'un traitement par CAR-T cell dans le cadre d'un essai clinique

- 1 patient a obtenu une rémission complète alors que seul un traitement palliatif par Purinéthol et Méthotrexate per os avait été mis en place. Il a de nouveau rechuté et il est en cours de traitement, plus de 7 mois après l'échec du Blinatumomab, par Rituximab.

- 2 patients sont décédés respectivement 2 et 4 mois après l'arrêt du Blinatumomab malgré les traitements effectués dont 1 patient qui a reçu de l'InO

Enfin les 3 derniers patients étaient en situation précaire avant l'initiation du traitement par Blinatumomab. Ils avaient tous les trois un score OMS évalué à 3 et deux d'entre eux étaient déjà en cours de traitement antibiotiques intraveineux lors de l'initiation du Blinatumomab. Ils sont tous les 3 décédés au cours du 1^{er} cycle.

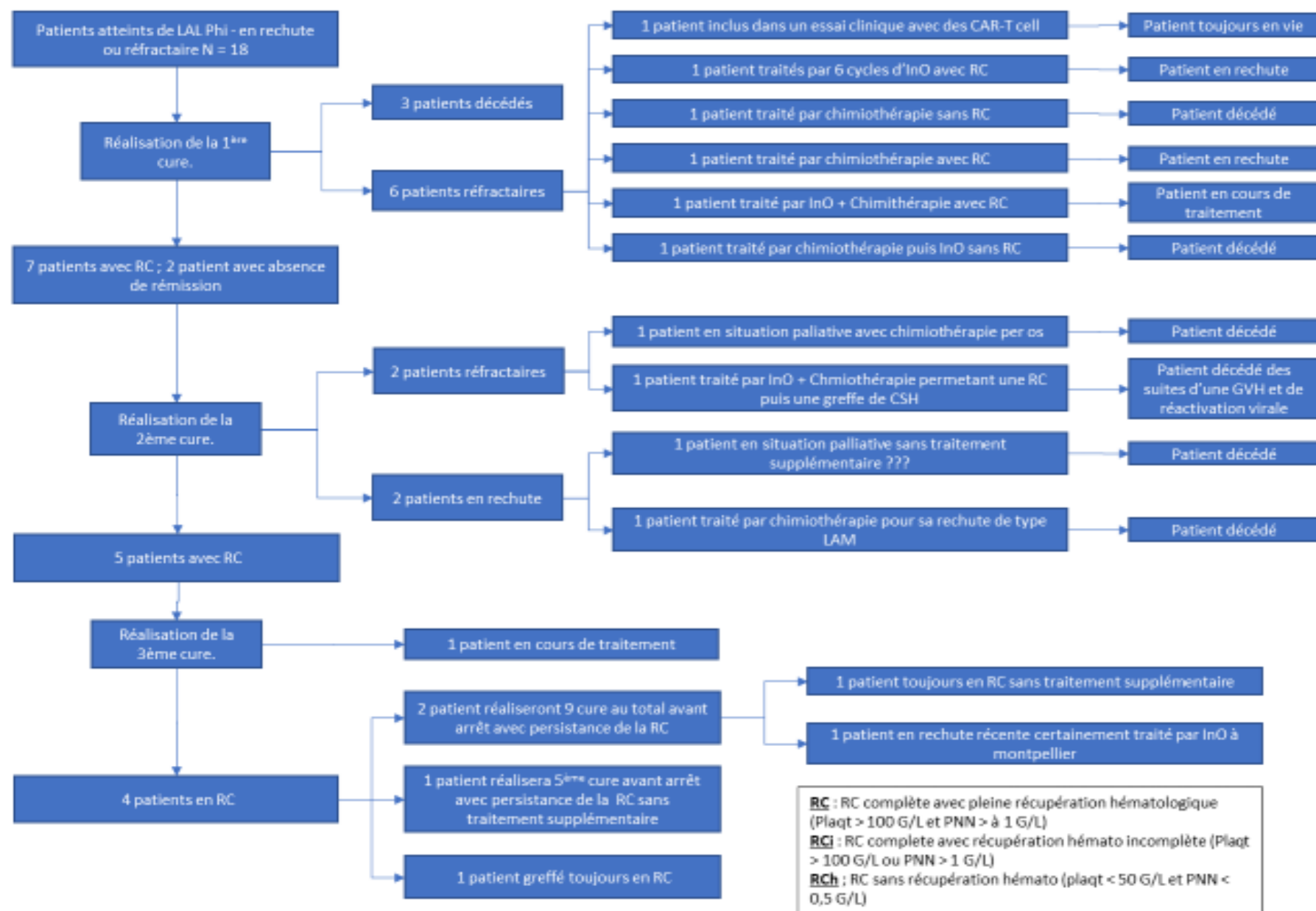


Figure 6 Organigramme présentant le devenir des patients traités par Blinatumomab pour une LAL Phi- en rechute ou réfractaire

e) Tolérance

Les données sur la survenue d'un des effets indésirables étudiés sont résumées dans le tableau 9. Le grade de sévérité rapporté est le plus grave parmi ceux relevés.

Numéro du patient	Syndrome de relargage cytokinique	Grade	Toxicité neurologique	Grade	Infection	Grade
1	Non	NA	Non	NA	Oui	1
2	Non	NA	Oui	1	Non	NA
3	Non	NA	Non	NA	Non	NA
4	Non	NA	Non	NA	Non	NA
5	Oui	4	Oui	3	Oui	1
6	Non	NA	Non	NA	Non	NA
7	Non	NA	Non	NA	Oui	1
8	Non	NA	Non	NA	Oui	1
9	Non	NA	Non	NA	Oui	3
10	Oui	3	Non	NA	Non	NA
11	Oui	3	Oui	2	Oui	4
12	Oui	3	Oui	2	Oui	3
13	Non	NA	Non	NA	Non	NA
14	Non	NA	Oui	3	Oui	3
15	Non	NA	Oui	1	Oui	3
16	Non	NA	Non	NA	Oui	4
17	Oui	3	Non	NA	Oui	3
18	Non	NA	Oui	3	Non	NA

Tableau 9 Effets indésirables et grade de sévérité chez les patients traités pour une LAL Phi – R/R à l'IUCT-O

Un syndrome de relargage cytokinique est survenu chez 5 patients. Celui-ci s'est déclaré uniquement lors du 1^{er} cycle pour chacun des patients durant les 1^{er} jours de perfusion. 2 grades de sévérité différents ont été retrouvés :

- Une toxicité de grade 3 a été décrite chez 4 patients. La prise en charge effectuée a permis pour chacun d'entre eux la résolution des symptômes. 2 patients ont eu seulement un traitement symptomatique avant le retour à la normale, 1 patient a eu en plus un traitement par Dexaméthasone et 1 patient a nécessité l'arrêt temporaire de sa perfusion associé à un traitement par Dexaméthasone. Après le retour à la normale, le Blinatumomab a été poursuivi ou repris sans que de nouveaux

symptômes ne soient détectés. Il en a été de même lors des cycles suivants puisque 2 de ces patients ont effectué 3 et 9 cures sans nouveaux effets indésirables.

- Une toxicité de grade 4 a été décrite chez 1 patient. Il a été pris en charge dans le service de réanimation polyvalente au vu de sa défaillance multiviscérale. Cependant ces symptômes ont été rapidement résolus à la suite de l'arrêt du Blinatumomab. Il a ensuite repris son traitement et a tout de suite pu effectuer un 2^{ème} cycle.

Une toxicité neurologique a été retrouvée pour 7 de nos patients avec 3 grades différents :

- Une toxicité de grade 1 a été retrouvée chez 2 patients. L'un avec des céphalées fluctuantes qui ont cessé lors du seul cycle effectué par le patient avec un simple traitement symptomatique. L'autre patient a présenté une dysarthrie, pendant 2 jours au cours du 1^{er} cycle, traitée par Dexaméthasone. Elle n'a plus été plus retrouvée au cours des 9 cycles effectués au total par le patient.
- Une toxicité de grade 2 a été retrouvée chez 2 patients. L'un a présenté une encéphalopathie au cours du 1^{er} cycle et l'autre une neuropathie, au niveau des pieds et des mollets, détectée lors du 3^{ème} et dernier cycle effectué par le patient. Il est à noter que cette neuropathie était déjà préexistante suite aux injections de Vincristine que le patient avait reçu lors de ses traitements précédents. Cependant elle s'est aggravée au cours du traitement par Blinatumomab.
- Une toxicité de grade 3 a été retrouvée chez 3 patients. Le 1^{er} a présenté une désorientation spatio-temporelle accompagnée d'une anomalie du test d'écriture survenue lors du 2^{ème} cycle de traitement, le 2nd une somnolence diurne importante au cours du 1^{er} cycle et le 3^{ème} une obnubilation, une désorientation spatio-temporelle ainsi qu'une discrète hypertonicité d'un membre supérieur apparue là aussi au cours du 1^{er} cycle de traitement. Chez ce dernier patient le Blinatumomab a été arrêté 5 jours après le début de ses effets indésirables devant une détérioration de l'état général et il est décédé au cours de son 1^{er} cycle. Pour les 2 autres patients la situation s'est normalisée après arrêt de la perfusion de Blinatumomab et traitement symptomatique. Cette évolution favorable a permis la reprise du traitement et aucun nouvel effet indésirable neurologique n'est apparu.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les infections avec 11 patients concernés. Ces infections se sont déclarées à tout moment lors du traitement par Blinatumomab que ce soit dès le 1^{er} cycle ou lors du dernier comme cela a été le cas pour un patient ayant fait 9 cures. De plus certains patients ont présenté plusieurs infections au cours des différentes cures effectuées. Pour chacun des patients seule l'infection la plus grave est décrite ici. Ainsi 3 stades de gravité ont été retrouvés

- Un grade 1 retrouvé chez 4 patients avec de simples syndromes fébriles associés le plus souvent à des infections bénignes de la sphère ORL
- Un grade 3 retrouvé chez 5 patients. Il s'agissait :
 - o D'une endocardite infectieuse à *Streptococcus epidermidis*
 - o D'une infection pulmonaire fongique nécessitant un traitement antifongique intra-veineux
 - o D'un syndrome infectieux sans germes retrouvés ayant nécessité un traitement antibiotique et antifongique intraveineux afin d'obtenir l'apyrexie
 - o D'une septicémie à *Haemophilus influenzae*
 - o D'une succession dans le temps, chez un patient, de trois syndromes infectieux avec 3 points d'appel différents. Les examens bactériologiques retrouveront le même germe à savoir une *Klebsiella pneumoniae* avec bêta-Lactamase à spectre élargi ayant nécessité à chaque fois un traitement par carbapénèmes.
- Un grade 4 retrouvé chez 2 patients qui ont tous les 2 présenté des septicémies pour lesquelles les hémocultures ont permis d'identifier des bacilles à Gram négatif pour l'un et des levures pour l'autre. Pour ces 2 patients le décès a été imputé à la progression de la maladie et à leur septicémie.

Afin de caractériser au mieux les patients de notre étude appartenant à ce sous-groupe nous avons utilisé les données issues de l'analyse internationale effectuée par Gökbuget and al ¹⁰. Nous avons donc classé chaque patient de notre étude en situation de 1^{ère} rechute ou avec une maladie réfractaire selon les différents facteurs cliniques et démographiques utilisés dans cette analyse internationale qui nous sert de référence. Ces facteurs sont :

- la situation du patient avant le traitement de rattrapage c'est-à-dire s'il était en rechute ou réfractaire
- le temps écoulé depuis la 1^{ère} rémission complète ou la greffe de CSH jusqu'à la rechute
- l'âge au moment du traitement
- le caractère hyperleucocytaire de la maladie au diagnostic initial avec un seuil fixé à 30G/L de leucocytes.

Les résultats sont consignés dans le tableau 10. Pour les valeurs présentées selon le fait d'avoir réalisé ou non une greffe de CSH avant le traitement par Blinatumomab les patients présentant une maladie réfractaire étaient exclus. De plus les résultats sont donnés pour des patients en rechute plus de 12 mois après la greffe. Pour les résultats présentés selon l'état de la maladie les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH antérieure étaient exclus.

			Nombre de patients de l'IUCT-O (N = 15)	Etude Gotbuket and al ¹⁰			
				Taux de RC	IC à 95%	Médiane de l'OS	Intervalle de confiance (IC) à 95%
Age	18-34		0	44	39-49	6,7	6,3-7,4
	35-54		6	37	32-42	4,6	4,2-5,2
	55-64		2	34	25-44	4,8	3,7-5,9
	≥ 65		7	26	14-41	2,9	2,0-4,7
Hyperleucocytaire	Oui		3	34	27-41	4,6	4,2-5,3
	Non		12	45	40-50	6,3	5,8-6,7
Réalisation antérieure d'une greffe	Oui		1	67	48-86	7,5	4,3-11,2
	Non		11	41	37-45	5,8	5,4-6,2
Etat de la maladie	Réfractaire		3	40	30-49	8,2	6,6-11
	1ère rechute (selon la durée de la 1ère rémission complète)	Toutes durées	11	41	37-45	5,8	5,4-6,2
		< 6	5	34	28-40	4,4	4,0-4,9
		6 à < 12	3	31	24-38	5	4,1-5,6
		12 à < 18	1	40	30-51	6,1	5,2-7,3
		18 à < 24	1	49	36-62	7,4	5,6-8,3
		> 24	1	65	56-73	9,3	8,1-11,2

Tableau 10 Description de la situation des patients de l'IUCT-O traités en situation de 1^{ère} rechute ou réfractaires selon les résultats obtenus avec des traitements standard

g) Comparaison aux données de l'essai TOWER

Nous avons classé les données recueillies pour nos patients selon les critères utilisés dans l'essai TOWER. Cependant les données de 4 de nos patients ont été écartées étant donné qu'ils avaient été traités dans le cadre de cet essai clinique. Il s'agit des patients 15, 16, 17 et 18 du tableau 7.

Les caractéristiques cliniques et démographiques à l'initiation du traitement sont données dans le tableau 11 pour les patients de notre étude et ceux de l'essai clinique TOWER.

Caractéristiques démographiques et cliniques		Patient IUCT		Patient Tower	
Nombre de patients		14		271	
Age	Moyenne	52,4		40,8	
	Min - Max	26	77	18	80
Nombres de cellules circulantes (10 ⁹ / litre) (leucocytes pour IUCT ; blaste pour Tower)		4.46		4.4 +/- 15.5	
		Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Femme		2	14,29	109	40,22
Homme		12	85,71	162	59,78
Statut OMS au C1J1 BLINA-TUMOMAB	0	3	21,43	96	35,42
	1	7	50,00	134	49,45
	2	2	14,29	41	15,13
	3	2	14,29	0	0,00
	4	0	0,00	0	0,00
Etat de la maladie avant l'initiation	Réfractaire au 1er traitement ou au traitement de sauvetage	2	14,29	115	42,44
	1ère rechute avec durée de rémission inférieure à 12 mois	6	42,86	76	28,04
	1ère rechute avec durée de rémission supérieur à 12 mois	3	21,43	0	0,00
	2ème rechute	3	21,43	32	11,81
	3ème rechute et plus	0	0,00		
	Rechute post greffe de CSH	0	0,00	46	16,97
	Non connue	0	0,00	2	0,74
Nombre de traitement antérieur	1	8	57,14	114	42,07
	2	6	42,86	91	33,58
	3	0	0,00	45	16,61
	4	0	0,00	14	5,17
	5 et plus	0	0,00	7	2,58
Greffe antérieure au traitement par Blinatumomab	Oui	0	0,00	94	34,69
	Non	14	100,00	176	64,94
	Inconnu	0	0,00	1	0,37
Taux de blastes dans la MO pré-C1J1	> 5 à <10%	2	14,29	9	3,32
	10 à < 50%	5	35,71	60	22,14
	50 % et plus	5	35,71	201	74,17
	Inconnu	2	14,29	1	0,37

Tableau 11 Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients atteints de LAL B Phi- R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Tower

Les résultats obtenus chez les patients de notre étude et ceux de l'essai clinique Tower sont décrits dans le tableau 12. On peut remarquer que 2 médianes de survie n'ont pu être calculée du fait d'une durée de suivi insuffisante.

Sous-groupe		Patients IUC			Tower		
		Nombre de patients	Médiane de survie globale en mois (Min - Max)	Nombre de patients en rémissions (%)	Nombre de patients	Médiane de survie globale (en mois)	Nombre de patients en rémissions (%)
Tous patients		14	8 (1 – 25)	4 (29)	271	7,7	119 (43,9)
Age	< 35 ans	2	4 (2 – 4)	0 (0)	123	9,9	53 (43,1)
	≥ 35 ans	12	8 (1 – 25)	4 (33)	148	5,6	66 (44,6)
Phase du traitement rat-trapage par Blinatumomab	1ère	11	Non connue (1 – 25)	4 (36)	114	11,1	60 (52,6)
	2ème	3	6 (2 – 8)	0 (0)	91	5,1	36 (39,6)
	3ème et plus	/	/	/	66	3,7	23 (34,8)
Greffe antérieure	Oui	/	/	/	94	7,7	38 (40,4)
	Non	14	8 (1 – 25)	4 (29)	177	7,7	81 (45,8)
Taux de blastes dans la Moëlle Osseuse	< 50%	8	Non connue (1 – 25)	4 (50)	84	11,5	55 (65,5)
	≥ 50%	4	5 (1 – 10)	0 (0)	186	5	64 (34,4)
	Inconnu	2	6 (4 – 8)	0 (0)	/	/	/

Tableau 12 Taux de rémission et médiane de survie globale des patients atteints de LAL B Phi - R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Tower

7. Patients traités pour une LAL à chromosomes Philadelphie positif en rechute ou réfractaire

Le résumé des données recueillies concernant la situation des patients et les résultats obtenus est donné dans le tableau 13.

8 patients ont été étudiés dans ce sous-groupe. 4 étaient en situation de 1^{ère} rechute, 3 en situation de 2^{ème} rechute et le dernier avait subi sa 4^{ème} rechute.

Ils ont tous effectué au moins un cycle de traitement. Les 2 patients qui n'ont effectué qu'une seule cure l'ont arrêtée en cours de perfusion, l'un en raison de la dégradation de son état général et l'autre du fait de blastes circulants retrouvés sur la NFS témoignant d'un échec du traitement.

2 patients avaient bénéficié d'une greffe de CSH parmi leurs traitements antérieurs avant de rechuter. Ils ont alors tous les deux bénéficié d'au moins une nouvelle ligne de traitement permettant une rémission complète avant une nouvelle rechute suite à laquelle le Blinatumomab sera initié. Un 3^{ème} patient a bénéficié d'une greffe de CSH avant d'être traité par Blinatumomab puis a pu être greffé de nouveau. Enfin les 2 derniers patients greffés l'ont été après le Blinatumomab, l'un directement après, l'autre après un traitement associant InO et chimiothérapie suite à sa rechute.

N° du patient	Sexe	Age lors C1	Situation du patient pré-BLINA	Durée de la RC pré-C1	Nom bre de cure	ITK associé au Blinatumomab	Conclusion RC post-C1	Conclusion RC post-C2	MRD post-C1	MRD post-C2	Motif de l'arrêt du Blinatumomab	Greffe	Décès	Survie globale	SSP
1	0	62	2 ^{ème} rechute	1	1	Aucun	Réfractaire	NA	NA	NA	Echec du traitement	Après traitement par InO	Oui	4	0
2	1	47	1 ^{ère} rechute	6	3	Ponatinib	RCh	RCh	Positive	Négative	Patient greffé	Après le Blina	Oui	12	10
3	0	46	4 ^{ème} rechute	14	1	Aucun	Décès au cours du 1er cycle	NA	NA	NA	Echec du traitement	Avant le Blina	Oui	0	0
4	1	67	2 ^{ème} rechute	1	2	Aucun	RCi	RCh	Positive	Positive	Rechute après le 2 ^{ème} cycle	Non	Oui	4	1
5	1	62	1 ^{ère} rechute	8	3	Ponatinib	RCi	RCh	Négative	Négative	Patient greffé	Avant et après le Blinatumomab	Oui	7	5
6	0	70	1 ^{ère} rechute	3	3	Dasatinib	RCh	RCh	Négative	Positive	Rechute pendant la 3 ^{ème} cure	Non	Non	14	2
7	0	26	2 ^{ème} rechute	2	2	Aucun	RCs	RCi	Positive	Positive	Rechute extra médullaire lors du 2 ^{ème} cycle	Avant le Blina	Oui	5	1
8	1	65	1 ^{ère} rechute	11	2	Aucun	Absence de RC	RCh	Positive	Positive	Fin du cycle de traitement	Non	Oui	8	0

Survie globale : donnée en mois ; SSP : Survie sans progression donnée en mois; NC : Non Connue ; NA : Non applicable ; Pos : Positive ; Neg : Négative ; C1 : 1^{ère} cure de Blinatumomab ; C2 : 2^{ème} cure de Blinatumomab

Tableau 13 Résumé des données recueillies pour les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL Phi + en rechute ou réfractaire

Le détail des résultats obtenus en termes de rémission et réponses moléculaires, suite au 1^{er} et 2^{ème} cycle, est donné dans le tableau 14.

	Réponse cytologique et moléculaire	Nombre de patient	%
Après le 1 ^{er} cycle	RCh	2	25,00%
	avec MRD négative	1	12,50%
	avec MRD positive	1	12,50%
	RCi	2	25,00%
	avec MRD négative	1	12,50%
	avec MRD positive	1	12,50%
	RCs avec MRD positive	1	12,50%
Après le 2 ^{ème} cycle	Absence de rémission	1	12,50%
	Réfractaire au traitement	1	12,50%
	Patient décédé pendant le 1 ^{er} cycle	1	12,50%
	RCh	4	66,67%
	avec MRD négative	2	33,33%
	avec MRD négative	2	33,33%
	RCi avec MRD positive	1	16,67%
	RCs avec MRD positive	1	16,67%

Tableau 14 Résultats obtenus selon la rémission complète et la réponse moléculaire suite au 1^{er} et 2^{ème} cycle de traitement par Blinatumomab chez les patients avec une LAL Phi-R/R

a) Evaluation de la rémission cytologique

5 patients ont obtenu une rémission cytologique suite au 1^{er} cycle de Blinatumomab soit un taux de rémission de 62.5%. Elle était accompagnée d'une récupération hématologique complète pour 2 de ces patients, d'une récupération hématologique incomplète pour 2 autres patients et enfin d'une absence de récupération hématologique pour le dernier. Suite au 2^{ème} cycle tous les patients étaient en rémission cytologique complète avec récupération hématologique complète sauf pour un patient chez qui elle était toujours incomplète.

1 patient n'a pas obtenu de rémission cytologique suite au 1^{er} cycle sans pour autant présenter de signe de progression de la maladie. Il était traité dans le cadre de l'essai

ALCANTARA et selon le protocole il a pu réaliser un 2^{ème} cycle à l'issue duquel il était en rémission cytologique sans récupération hématologique.

1 patient a été déclaré réfractaire au Blinatumomab avec une nouvelle augmentation des blastes circulants mise en évidence au cours du 1^{er} cycle.

1 patient est décédé au cours du 1^{er} cycle.

b) Evaluation de la réponse moléculaire

Chez les 5 patients en rémission cytologique suite au traitement par Blinatumomab, 2 patients avaient également obtenu une réponse moléculaire avec une MRD négative, les 3 autres présentant une MRD positive à des taux respectifs de 0,005%, 0,027% et 0,019%. Pour ces 3 patients :

- La MRD s'est négativée lors du 2nd cycle pour le 1^{er}
- Pour le 2nd la MRD a augmenté passant de 0,027% à 0,43%
- Le 3^{ème} a présenté une rechute extra-médullaire après le 2^{ème} cycle.

c) Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression

La médiane de survie globale pour l'ensemble des patients est de 6 mois avec des durées allant de moins d'1 mois à 14 mois.

Les 5 patients ayant été en rémission cytologique suite au 1^{er} cycle ont pour leur part une durée médiane de survie globale de 7 mois avec des durées allant de 4 à 14 mois. Leur médiane de survie sans progression est de 6 mois avec des durées allant de 1 à 10 mois. 1 seul de ces patients est encore en vie à l'heure actuelle.

Les 2 patients n'ayant pas obtenu de rémission suite au 1^{er} cycle ont eu pour leur part des durées de survie de 4 et 8 mois. Ils sont tous les deux décédés.

Il est résumé dans l'organigramme suivant (Figure 7)

La prise en charge des patients ayant obtenus une rémission cytologique suite au 1^{er} cycle de traitement a été la suivante :

- 2 patients n'ont effectué que 2 cycles au total. Le 1^{er} a eu une rechute extra-médullaire et a été traité par InO permettant une nouvelle rémission complète. Il a cependant de nouveau rechuté et est décédé moins de 4 mois après l'arrêt du Blinatumomab. Le 2nd est décédé 2 mois après l'arrêt du Blinatumomab une simple chimiothérapie palliative per os ayant pu être mis en place au vu de l'état de la maladie du patient.
- 3 patients ont effectué 3 cycles de traitement. L'un a rechuté dès le début du 3^{ème} cycle et a été traité par Ponatinib permettant une nouvelle rémission cytologique. Devant une nouvelle rechute un traitement par InO a été initié permettant là aussi une rémission cytologique. Il a par la suite présentée une réponse dissociée à l'InO avec une rechute uniquement neuroméningée qui est en cours de traitement plus de 14 mois après l'initiation du Blinatumomab. Les 2 autres patients ont été greffés. Ils décèderont des suites d'une maladie du greffon contre l'hôte respectivement 3 et 8 mois après l'arrêt du Blinatumomab.

Le patient n'ayant pas obtenu de rémission suite à son 1^{er} cycle a effectué un 2^{ème} cycle à l'issue duquel il était en rémission cytologique sans récupération hématologique. Il ne pouvait cependant par poursuivre la Blinatumomab selon les critères du protocole et un traitement par Ponatinib a été initié par la suite. Il a de nouveau rechuté et il est décédé par la suite moins de 7 mois après l'arrêt du Blinatumomab.

Enfin le patient réfractaire a par la suite été traité par InO associé au Rituximab et à une chimiothérapie lui permettant d'obtenir une nouvelle rémission complète. Il a donc été greffé par la suite mais il est décédé moins d'un mois après des suites d'un état de mal épileptique soit 4 mois après l'arrêt du Blinatumomab. Aucun lien apparent n'a été mis en entre la cause du décès et la greffe.

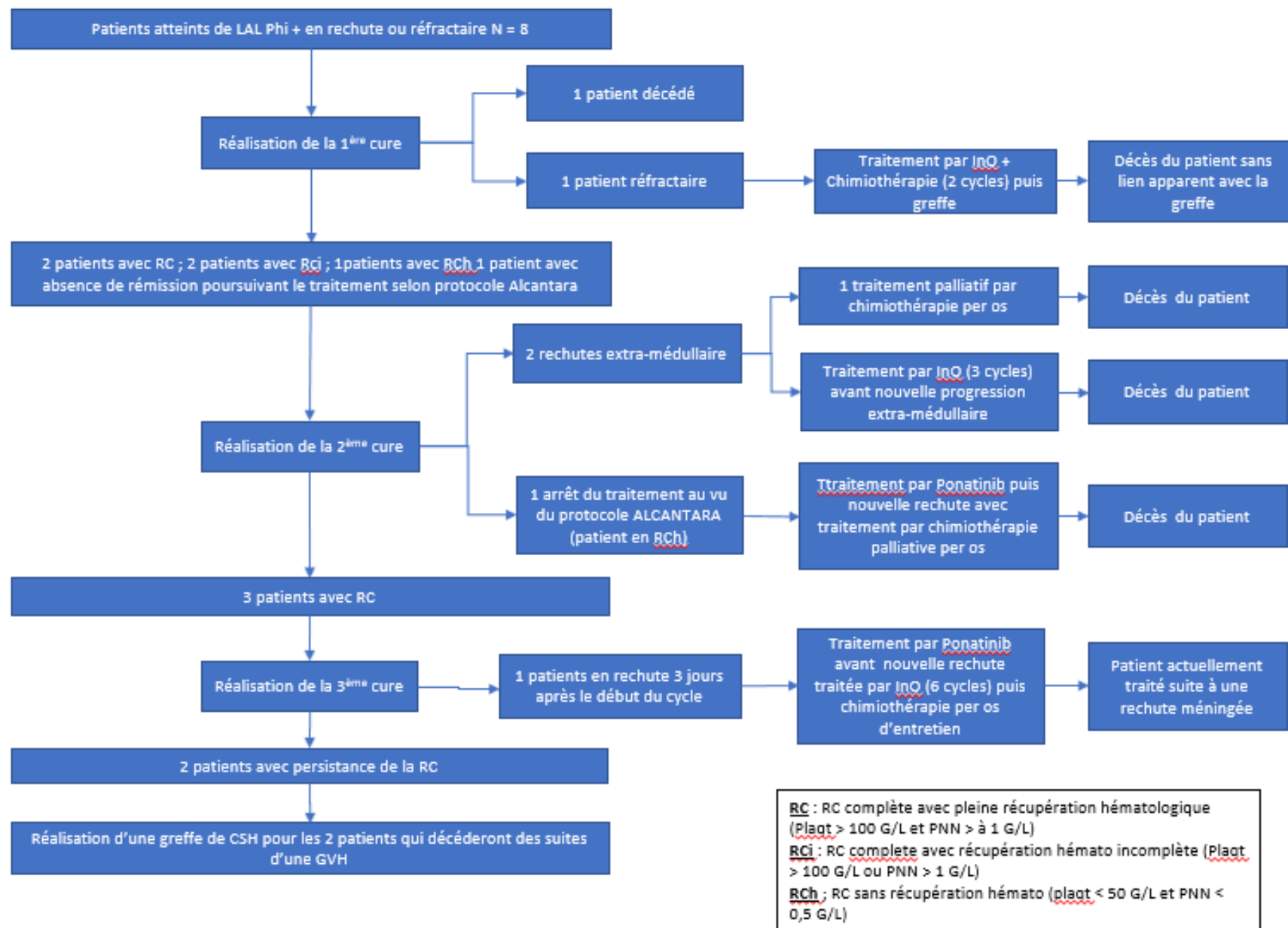


Figure 7 Organigramme présentant le devenir des patients traités par Blinatumomab pour une LAL Phi+ en rechute ou réfractaire

Les données sur les effets indésirables pour chacun des patients sont résumées dans le tableau 15.

N° du patient	Syndrome de relargage cytokinique	Grade	Toxicité neurologique	Grade	Infections	Grade
1	Non	NA	Non	NA	Non	NA
2	Non	NA	Non	NA	Oui	1
3	Oui	3	Non	NA	Oui	3
4	Oui	1	Non	NA	Oui	3
5	Non	NA	Non	NA	Non	NA
6	Non	NA	Oui	2	Oui	3
7	Oui	1	Non	NA	Oui	2
8	Non	NA	Oui	2	Oui	2

Tableau 15 Effets indésirables et grade de sévérité chez les patients traités pour une LAL Phi + R/R

3 patients ont présenté un syndrome de relargage cytokinique. Le SRC de grade 3 s'est déclaré 72h après le début de la perfusion lors du 1^{er} cycle. Il a été traité par Tocilizumab et Dexaméthasone et la perfusion de Blinatumomab a dû être stoppée pendant trois jours. Pour les 2 autres patients ce syndrome était seulement de grade 1 avec des frissons et une hyperthermie. Pour l'un de ces patients les symptômes sont survenus lors du début du 2^{ème} cycle et le Blinatumomab a été arrêté un jour, avant d'être repris sans nouveaux symptômes. Pour l'autre patient ce syndrome s'est déclaré au début du 1^{er} cycle mais les symptômes ont disparu sans nécessité l'arrêt de la perfusion uniquement avec un traitement symptomatique.

2 patients ont présenté une toxicité neurologique de grade 2 survenue au cours du 1^{er} cycle. Pour l'un il s'agissait de clonie n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement. Ce patient a également présenté des épisodes de confusions qui ont disparu à la fin du traitement par Blinatumomab. L'autre patient a eu plusieurs signes cliniques associant instabilité à l'orthostatisme, dysgraphie, perturbation de l'épreuve doigt-nez, obnubilation sans pour autant entraîner un arrêt temporaire du traitement.

6 patients ont présenté des infections au cours de leur traitement par Blinatumomab.

Une infection de grade 1 a été notifiée chez un seul patient avec une simple rhinopharyngite.

2 autres patients ont eu des infections de grade 2. L'un a eu une angine traitée par antibiotiques oraux, l'autre a eu une candidose buccale traitée par antifongique par voie orale.

Enfin, 3 patients ont eu une infection de grade 3. Le 1^{er} a eu un envahissement de l'éthmoïde par une souche de champignon du genre *Scedosporium* ayant nécessité un traitement par antifongique intra-veineux. Le 2^{ème} patient a eu une infection de sa chambre à cathéter implantable par un *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline pour lequel un traitement antifongique intraveineux a été effectué. Le 3^{ème} patient a présenté un sepsis avec des hémocultures positives à *Candida glabrata* pour lequel un traitement antifongique a également été mis en place.

f) *Comparaison aux traitements par ITK*

Contrairement à la LAL Phi –, à notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'étude portant sur un traitement standard qui jusqu'ici aurait été appliqué aux patients atteints de LAL Phi + en rechute ou réfractaire. En effet, avec le développement des ITK de multiples solutions de traitement sont envisageables. Nous nous sommes focalisés sur les ITK de nouvelle génération ayant l'indication pour le traitement des LAL B en rechute ou réfractaires à savoir le Dasatinib et le Ponatinib^{53 54}.

Les résultats de plusieurs études portant sur ces molécules sont résumés dans le tableau 16. Toutes ces études étaient menées chez des patients adultes ayant une LAL B Phi+ en rechute ou réfractaire et dont le score ECOG était supérieur ou égal à 2, excepté pour l'une d'entre elle où des patients de moins de 18 ans étaient inclus. Les patients retenus pour établir le taux de rémission complète étaient ceux pour lesquels elle était accompagnée d'une récupération hématologique complète, partielle ou incomplète.

ITK utilisé	N	Nombre de traitement antérieur	Age Médian (Intervalle)	Taux médian de leucocytes en G/L (Intervalle)	Taux médian de blastes dans la MO (Intervalle)	Taux de rémissions complète (RCh, RCi et/ou RCp)	Efficacité sur la MRD après 1er cycle	Survie Globale médiane	Survie Sans progression médiane
Dasatinib et Hyper-CVAD ¹³	19	1 à 2	52 (21 -77 ans)	10,4 (1,2 - 295,5)	71% (3 - 97)	89%	8 avec une réponse moléculaire complète; 6 avec une réponse moléculaire majeure (MRD ≤ 10-3)	9 mois	8,8 mois
Dasatinib ¹²	36	1	46 (15 à 85)	7,0 (0,7 - 211)	69 (0 – 100)	47 %	Non évaluée	Non atteinte	3,3 mois
Dasatinib ⁵⁵ . (2 bras de traitement)	40 traités par Dasatinib 140 mg 1 fois par jour	1 et plus	51,8 (17-73)	10,4 (1-189)	56 (0 - 100)	55%	Non évaluée	6,5	4
	44 traités par Dasatinib 70 mg 2 fois par jour		51 (15-80)	9,4 (1-126) ;	77 (0 - 100)	43%	Non évaluée	9,1	3,1
Ponatinib ¹⁴	32	1 à 3	62 (20 à 80)	Non évalué	Non évalué	41%	Non évalué	8 mois	3 mois.
Patients IUCT-O	8	1 à 4	62 (26 – 70)	55.65 (3.4 – 131)	70 (23 – 80) mais que 3 patients pour qui ça a été évalué	50%	/	<u>6 ???</u>	1 ???

Tableau 16 Description des résultats obtenus chez les patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O selon les données de la littérature issues du traitement des LAL Phi+ en rechute ou réfractaire par Dasatinib et Ponatinib

g) Comparaisons aux données de l'essai ALCANTARA

Les caractéristiques cliniques et démographiques à l'initiation du traitement sont données dans le tableau 17 pour les patients de notre étude et ceux de l'essai clinique Alcantara selon critères utilisés dans cet essai. Les données d'un de nos patients traités dans le cadre de cet essai ont été écartées. Il s'agit du patient 8 du tableau 13.

Caractéristiques démographiques et cliniques		Patients IUCT		Patients ALCANTARA	
Nombre de patients		7		45	
Age lors C1J1	Médiane	62		55	
	Min - Max	26	70	23	78
		Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Femme		3	43	21	47
Homme		4	57	24	53
Nombre de traitement antérieur par ITK	1	2	29	7	16
	2	2	29	21	47
	3	3	43	13	29
	4	0	0	4	9
ITK utilisé auparavant	Imatinib	3	43	25	56
	Dasatinib	3	43	39	87
	Nilotinib	4	57	16	36
	Ponatinib	5	71	23	51
ITK associé au Blinatumomab	Aucun	4	57	/	/
	Ponatinib	2	29	/	/
	Dasatinib	1	14	/	/
Greffe antérieure au traitement par Blinatumomab	Oui	3	43	20	44
	Non	4	57	25	56
Taux de blastes dans MO pré-C1J1	> 5 à <10%	0	0	2	4
	10 à < 50%	1	14	9	20
	≥ 50 %	1	14	34	76
	Inconnu	5	71	0	0

Tableau 17 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de LAL B Phi + R/R traités à l'IUCT-O et dans l'essai Alcantara

La comparaison avec les taux de rémissions obtenus dans l'essai ALCANTARA est résumée dans le tableau 18. Dans cet essai, les patients répondeurs étaient définis comme ceux ayant une rémission complète accompagnée d'une récupération hématologique complète (RCh) ou partielle (RCp) au terme des 2 cycles avec respectivement 14 et 2 patients. Alors que pour les patients de notre étude, 4 étaient en situation de rémission complète avec récupération hématologique complète. A noter qu'un 5^{ème} patient avait également obtenu une rémission complète mais son taux de plaquettes n'a jamais atteint le seuil des 50G/L, alors que son taux de PNN était lui supérieur à 1G/L. Il n'a donc pas été considéré comme répondeur.

Sous-groupe		Patients IUCT-O		Essai ALCANTARA	
		Nombre de patients	Nombre de patients répondeurs (%)	Nombre de patients	Nombre de patients répondeurs (%)
Tous patients		7	4 (57)	45	16 (36)
Nombre d'ITK utilisé antérieurement	1	2	2 (100)	7	1 (14)
	2	2	1 (50)	21	7 (33)
	≥ 3	3	1 (33)	17	8 (47)
Traitement antérieur par Ponatinib		5	2 (40%)	23	8 (35)
Greffe antérieure		3	1 (33)	20	5 (25)
Age (années)	≥ 18 ans < 55	3	1 (33)	22	8 (36)
	≥ 55 ans	4	3 (75)	23	8 (35)
Taux de blastes dans la moëlle	< 50%	1	0 (0)	11	7 (64)
	≥ 50%	1	1 (100)	34	9 (27)
	Non évalué	5	3 (60)	0 (0)	0

Tableau 18 Taux de patients répondeurs au terme de 2 cycles de traitement suite au traitement d'une LAL Phi + R/R au sein de l'IUCT-O et dans l'essai clinique ALCANTARA

La comparaison des résultats de survie, globale et sans progression, entre notre étude et celle de l'essai clinique ALCANTARA est résumée dans le tableau 19. Le nombre de patient totale était de 7 pour notre étude et de 45 pour l'essais ALCANTARA. Le nombre de patients répondeurs était de 4 pour notre étude et de 16 pour l'essai ALCANTARA. Pour les données de notre étude les valeurs médianes sont données avec les valeurs minimales et maximales retrouvée alors que pour l'essai ALCANTARA c'est l'intervalle de confiance (IC) à 95% qui est donné. La médiane de survie sans progression n'a pas pu être calculée pour les 2 patients répondeurs avec une MRD négative faute d'une durée de suivi suffisante et pour le sous-groupe des patients répondeurs âgés de moins de 55ans étant donné qu'un seul de nos patients répondait à ces critères, avec une durée de SSP de 10 mois.

			Patients IUCT-O	Patients essai ALCANTARA
			Médiane (Min – Max)	Médiane (IC à 95%)
Médiane de survie globale (en mois)	Tous patients		5 (0 - 14)	7,1 (5.6 – NE)
	Patient en rémission avec MRD positive		5 (4 – 12)	3,9
	Patient en rémission avec MRD négative		7 (7 – 14)	NC
Médiane de survie sans progression (en mois)	Tous patients		2 (1 – 10)	6,7 (4,4 - NE)
	Patients répondeurs	avec une MRD négative	NE (5 – 10)	6,8
		< de 55 ans	NA	5,5
		> de 55 ans	2 (1 – 5)	6,7

Tableau 19 Médiane de survie sans progression et de survie globale des patients répondeurs traités par Blinatumomab à l'IUCT-O et dans l'essai ALCANTARA

8. Patients traités pour une MRD positive

Le résumé des données recueillies concernant la situation des patients et les résultats obtenus est donné dans le tableau 20.

6 patients ont été traités dans le cadre d'une MRD positive alors qu'ils étaient en rémission cytologique suite à leur traitement antérieur. Pour 5 d'entre eux, cette rémission avait été obtenue après le 1^{er} traitement effectué. Le 6^{ème} patient avait quant à lui déjà présenté une 1^{ère} rechute à l'issue de laquelle il avait bénéficié d'un 2nd traitement basé sur une polychimiothérapie permettant d'obtenir une nouvelle rémission cytologique. Ce patient était donc éligible à la greffe. Cependant du fait des effets indésirables rencontrés suite à ce 2nd traitement, ce dernier n'a pas pu être poursuivi et dans l'attente de la réalisation de la greffe, le Blinatumomab a été choisi.

Ils ont tous effectué au moins 2 cures complètes de Blinatumomab et 4 patients ont bénéficié d'une greffe de CSH suite à ce traitement.

N° du patient	Sexe	Age lors C1J1	Situation du patient pré-BLINA	Nombre de cure	MRD pré traitement	MRD post-C1	MRD post-C2	MRD post C3 et plus	Raison de l'arrêt du Blinatumomab	Greffe	Décès	Survie globale	SSP
1	H	40	En 2ème rémission complète	2	$2,9 \times 10^{-3}$	Positive à $9,9 \times 10^{-2}$	Positive à $1,6 \times 10^{-1}$	NA	Greffe	Oui	non	2	1
2	H	68	En 1ère rémission complète	5	$5,4 \times 10^{-3}$	Négative	Négative	Négative	Fin du traitement	Non	non	37	24
3	H	33	En 1ère rémission complète	3 dont 1 après la greffe	1×10^{-2}	Positive à 2×10^{-3}	Positive à 4×10^{-4}	NA patient en rechute lors C3 post greffe	Greffe post C2 et rechute post C3	Oui	oui	10	7
4	H	59	En 1ère rémission complète	3	3×10^{-1}	Positive à 3×10^{-1}	Positive à 8×10^{-1} et 4×10^{-1}	NA Patient en rechute suite au C3	Rechute après C3	Non	oui	4	3
5	H	32	En 1ère rémission complète	2	8×10^{-3} et 4×10^{-3}	Négative	Négative	NA	Greffe	Oui	non	41	40
6	H	31	En 1ère rémission complète	2	5×10^{-2} et 2×10^{-2}	Positive à 5×10^{-3} et 2×10^{-3}	Positive à 2×10^{-1} et 1×10^{-1}	NA	Greffe	Oui	oui	9	8

Survie globale : donnée en mois ; SSP : Survie sans progression donnée en mois; NC : Non Connue ; NA : Non applicable ; Pos : Positive ; Neg : Négative ; C1 : 1^{ère} cure de Blinatumomab ; C2 ; 2^{ème} cure de Blinatumomab ; C3 : 3^{ème} cure de Blinatumomab

Tableau 20 Résumé des données recueillies pour les patients traités à l'IUCT-O pour une LAL B avec MRD positive

a) Réponse moléculaire

Les résultats obtenus chez ces patients en termes de réponse moléculaire sont résumés dans le tableau 21.

	Réponse moléculaire	Nombre de patient	%
Après le cycle 1	MRD négative	2	33,33%
	MRD positive	4	66,67%
	en diminution	2	33,33%
	stable	1	16,67%
	en augmentation	1	16,67%
Après le cycle 2	MRD négative	2	33,33%
	MRD positive	4	66,67%
	en diminution	1	16,67%
	en augmentation	3	50,00%

Tableau 21 Résultats obtenus suite aux 1^{er} et 2^{ème} cycle de Blinatumomab chez les patients traités pour une LAL avec MRD positive

Nous pouvons voir que chez deux des patients, le Blinatumomab a permis d'obtenir une réponse moléculaire complète, c'est-à-dire une MRD qui est devenue négative et ce dès le 1^{er} cycle. Cet effet s'est maintenu tout au long des 2 et 5 cycles effectués respectivement par ces 2 patients.

Pour un patient, le Blinatumomab a permis une diminution de 2 log du taux de MRD qui est passé de 1×10^{-2} à 1×10^{-3} après le 1^{er} cycle puis à 4×10^{-4} après le 2^{ème} et dernier cycle avant l'allogreffe. Ce patient a de nouveau reçu un cycle de Blinatumomab après la greffe devant la persistance de la MRD positive. Ce patient a rechuté après ce 3^{ème} cycle.

Pour les 3 derniers patients, la MRD a augmenté malgré le traitement par Blinatumomab. Quelques nuances sont cependant à apporter :

- Un premier patient a vu sa MRD diminuer d'un log suite au 1^{er} cycle avant une augmentation de 2 log lors du 2^{ème} et dernier cycle.
- Le 2^{ème} patient a vu sa MRD rester stable suite au 1^{er} cycle avant d'augmenter lors de l'évaluation faite après le 2^{ème} cycle.
- Enfin le 3^{ème} patient a vu sa MRD augmenter à chacune des évaluations suivant ses 2 cycles de traitement.

b) Evaluation de la survie globale et de la survie sans progression

La médiane de survie globale est de 10 mois pour l'ensemble des patients avec des durées allant de 2 à 41 mois. Les patients répondeurs n'étant qu'au nombre de 2, la médiane de survie ne pouvait pas être calculée. Nous pouvons simplement noter que leur durée de survie globale est de 37 et 41 mois respectivement, ces 2 patients étant encore en vie à l'heure actuelle. Pour les patients n'ayant pas obtenu de réponse moléculaire, la médiane de survie globale est de 9 mois avec 1 seul de ces patients encore en vie à l'heure actuelle. Il vient de bénéficier d'une greffe de CSH après 2 cycles de Blinatumomab.

La médiane de survie sans progression est de 8 mois pour l'ensemble des patients avec des durées allant de 1 à 40 mois.

c) Devenir des patients :

Le devenir de ces patients est résumé dans l'organigramme suivant (Figure 8):

Les 2 patients ayant obtenus une négativation de leurs MRD ont eu 2 évolutions différentes :

- l'un a été greffé suite à ses 2 cures de Blinatumomab et il est toujours en vie actuellement plus de 2 ans et 2 mois après sa greffe de CSH.

- L'autre a effectué 5 cycles de traitement puis seul un traitement d'entretien par voie orale associant mercaptopurine et méthotrexate a été effectué. Suite à sa rechute, plus de 2 ans après son traitement par Blinatumomab, celui-ci a été repris pour 5 cycles supplémentaires et il a permis une nouvelle rémission complète. Ce patient est toujours en vie à l'heure actuelle plus 37 mois après l'initiation de sa toute première cure de Blinatumomab.

Comme décrit précédemment le patient pour lequel les 2 cycles de Blinatumomab ont permis une diminution de la MRD a été greffé et nouveau cycle a été effectué au vu de sa MRD positive persistante. Il a rechuté après ce 3^{ème} cycle et a débuté son 1^{er} cycle de traitement par InO au cours duquel il est décédé 7mois après sa greffe.

Le patient ayant obtenu une baisse de sa MRD suite au 1^{er} cycle avant une nouvelle augmentation de celle-ci après le 2^{ème} a par la suite été greffé et il est décédé des suites d'une GVH moins de 7 mois après sa greffe.

Le patient ayant vu sa MRD se stabiliser suite au 1^{er} cycle avant une nouvelle augmentation après le 2^{ème} cycle a effectué un 3^{ème} cycle à l'issue duquel sera mis en évidence une nouvelle rechute. Le patient décèdera moins d'un mois après, sans qu'aucun autre traitement n'ai pu être envisagé.

Enfin le dernier patient pour lequel la MRD n'a cessé d'augmenter au cours des 2 cycles effectués venait juste de bénéficier d'une greffe de CSH lors de la dernière mis à jour du recueil de données en juillet 2018.

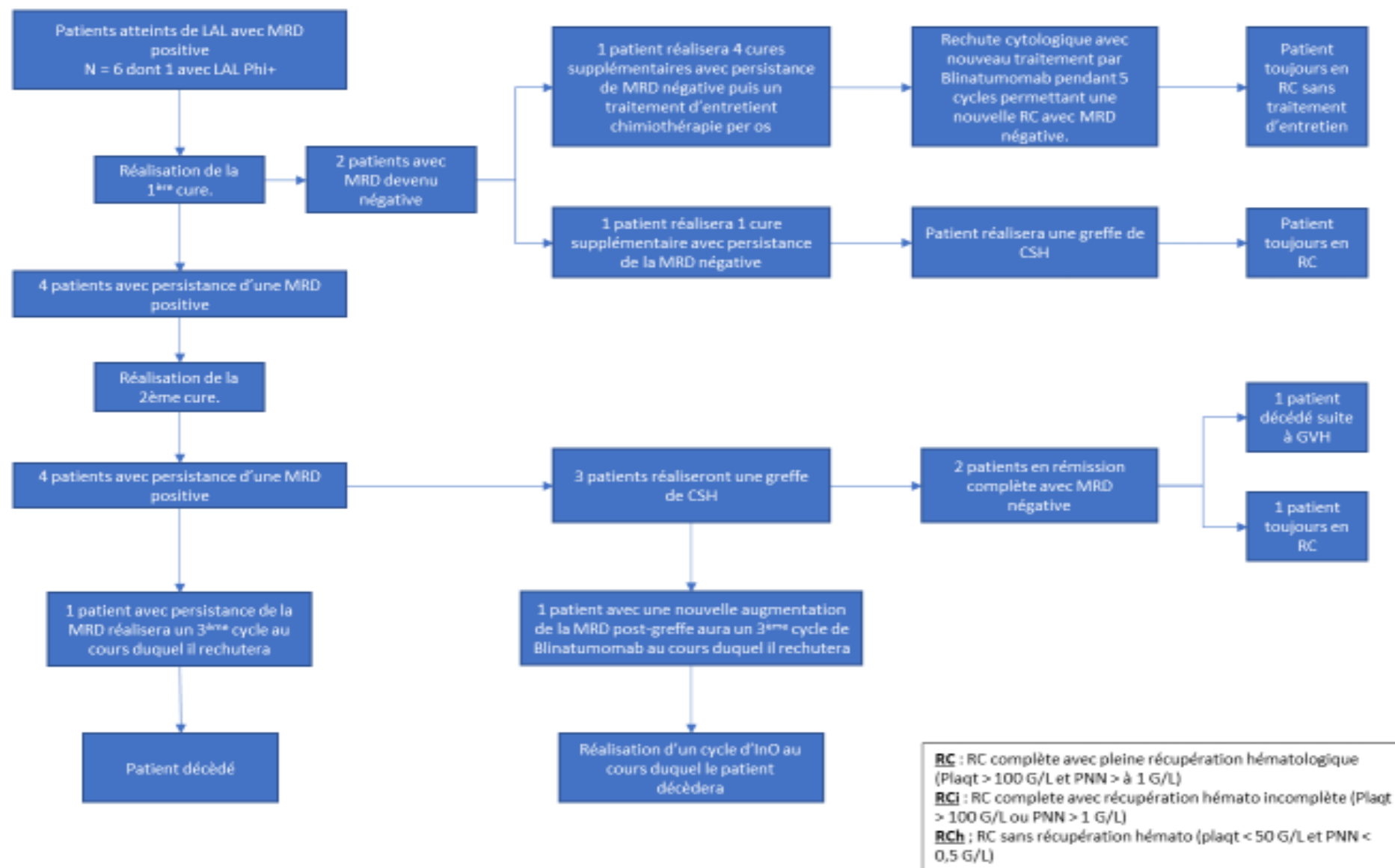


Figure 8 Organigramme présentant le devenir des patients traités à l'IUCT-O par Blinatumomab pour une LAL B avec MRD positive

d) Tolérance

Le tableau 22 rapporte les effets indésirables rencontrés parmi les patients de ce sous-groupe.

N° du patient	Syndrome de relargage cytokinique	Grade	Toxicité neurologique	Infections	Grade
1	Oui	1	Non	Non	NA
2	Non	NA	Non	Oui	3
3	Non	NA	Non	Non	NA
4	Non	NA	Non	Oui	2
5	Non	NA	Non	Oui	2
6	Non	NA	Non	Oui	3

Tableau 22 Effets indésirable rapportés chez les patients traités pour une LAL B en rémission avec MRD positive

Tout d’abord, le seul syndrome de relargage cytokinique relevé a été évalué avec un grade de sévérité de 1. Il a consisté en un simple pic fébrile survenu au 8^{ème} jour du 1^{er} cycle lors de l’augmentation de la dose journalière de 9µg à 28µg. Un retour à la normale est survenu en 24 heures sachant que tous les bilans infectieux se sont avérés négatifs.

Aucun patient n’a présenté de toxicité neurologique et parmi les infections rencontrées, on retrouve :

- 2 patients avec une infection de grade 3. Il s’agissait dans les 2 cas d’un sepsis nécessitant un traitement antibiotique intraveineux.
- 2 patients avec une infection de grade 2. Il s’agissait d’une diarrhée d’origine bactérienne pour l’un et d’une folliculite pour l’autre. Ces épisodes infectieux ont nécessité un traitement antibiotique oral.

e) Comparaison aux données de l’essai BLAST

Les caractéristiques cliniques et démographiques à l’initiation du traitement sont présentées dans le tableau 23 pour les patients de notre étude et ceux de l’essai clinique BLAST.

Caractéristiques démographiques et cli-	Patients IUCT-O	Patients essai BLAST
---	-----------------	----------------------

niques					
Nombre de patient		6		116	
Age médian (Min - Max)		36,5 (31 - 68)		45.0 (18 - 76)	
		Nombre de pa- tients	%	Nombre de pa- tients	%
Homme		6	100	68	59
Femme		0	0	48	41
Groupe d'âge	18 to <35	3	50	36	31
	35 to <55	1	17	41	35
	55 to <65	1	17	24	21
	≥ 65	1	17	15	13
Nombre de patient avec une LAL Phi+		1	17	5	4
Etat de la maladie	En 1ère rémission complète	5	83	75	65
	En 2nde rémission complète	1	17	39	34
	En 3ème rémission complète	0	0	2	2
Niveau initial de la MRD	≥ 10 ⁻¹ to <1 (≥10% to <1)	1	17	9	8
	≥10 ⁻² to <10 ⁻¹ (≥1% to <10%)	2	33	45	39
	≥10 ⁻³ to <10 ⁻² (≥0.1% to <1%)	3	50	52	45
	<10 ⁻³ (<0.1%)	0	0	3	3
	Inférieur à la limite de quanti- fication	0	0	2	2

Tableau 23 Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients traités par Blinatumomab à l'IUCT-O et pour l'étude BLAST pour une LAL B en rémission complète avec MRD positive

La comparaison avec les taux de réponses moléculaires obtenus dans l'essai BLAST est résumée dans le tableau 24.

	Patients IUCT-O N = 6		Patients essai BLAST N = 113	
	Nombre de patients	%	Nombre de patients	%
Réponse moléculaire complète après le cycle 1	2	33	88	78
Réponse moléculaire complète après le cycle 2	2	33	90	80

Tableau 24 Taux de réponse moléculaire complète obtenus à l'IUCT-O et dans l'essai BLAST après traitement par Blinatumomab

Enfin les durées médianes de survie globale et de survie sans progression retrouvées chez les patients traités à l'IUCT-O et dans l'essai BLAST sont résumées dans le tableau 25.

		Patient IUCT-O				Patients essai BLAST		
		Tous patients	Patients répondeurs	Patients non répondeurs		Tous patients	Patients répondeurs	Patients non répondeurs
Survie Globale (en mois)	Médiane (Min – Max)	10 (2 – 41)	NA (37 – 41)	9 (2 – 10)	Médiane (IC à 95%)	36.5 (19.8-NR)	38.9 (33.7-NR)	12.5 (3.2-NR)
SSP en mois	Médiane (Min – Max)	24 (1 -40)	24 (24 – 40)	7 (1 – 8)	Médiane (IC à 95%)	18.9 (12.3-35.2)	23.6 (17.4-NR)	5.7 (1.6-13.6)

Tableau 25 Résultats de survie globale et de survie sans progression des patients traités à l'IUCT-O et dans l'étude BLAST

B. Parcours de soins

1. **Modalités de préparations et d'administration du Blinatumomab**

Le choix a été fait de calculer le volume des différentes poches de Blinatumomab préparées de manière à n'avoir qu'un seul débit de perfusion lors de l'administration que la dose journalière soit de 28µg ou de 9µg comme c'est le cas à l'initiation du traitement. De plus, la stabilité maximale de 96 heures à une température ne dépassant pas 27°C pour la solution diluée impose :

- en 1^{er} lieu, le changement de la poche de perfusion tous les 4 jours au maximum. Cependant afin d'avoir des jours fixes pour le changement de celle -ci, il a été convenu de faire une poche pour une durée de 3 jours de traitement et une pour une durée de 4 jours. Ainsi pour tous les patients de notre étude, les changements ont été effectués en semaine soit les Lundi et Jeudi soit les Mardi et Vendredi pendant les horaires de production de la PUI obligeant parfois à effectuer des poches pour des durées de 24h à 48h.

- En 2nd lieu, que les poches préparées pour 4 jours de perfusions ne peuvent pas contenir une quantité supplémentaire de traitement. Cela est par contre réalisable pour les poches préparées pour 1,2 ou 3 jours de traitement, lesquelles sont alors remplies de manière à avoir une dose totale de Blinatumomab permettant 4 heures supplémentaires de perfusion.

Pour le choix de la pompe à perfusion en elle-même, le laboratoire AMGEN en a défini plusieurs compatibles avec l'administration du Blinatumomab comme nous l'avons décrit précédemment. Il a finalement été décidé de n'en retenir qu'une seule, le modèle Mini Rythmic NP+® du fabricant Micrel Medical Device®. Ce choix a été fait afin de :

- Faciliter la formation des nombreuses personnes l'utilisant que ce soit dans le service d'hématologie ou dans les établissements d'HAD
- Obtenir une meilleure connaissance du matériel permettant une résolution des problèmes plus rapide.
- Limiter le risque d'erreur lié à la programmation de la pompe ou encore au volume mort des différentes tubulures de perfusions utilisées

2. Modalités de prise en charge des patients

3 patients ont effectué leur traitement par Blinatumomab uniquement en hospitalisation complète au sein du service d'hématologie de l'IUCT-O. En effet, ils n'ont effectué que partiellement leur seul cycle de traitement, la perfusion ayant été arrêtée avant la fin des 4 semaines du fait de la progression de la maladie pour l'un et de la dégradation de l'état général pour les 2 autres.

Pour tous les autres patients, le parcours de soins mis en place a comporté 3 étapes :

1^{ère} étape : Hospitalisation dans le service d'hématologie de l'IUCT-Oncopole

Les patients ont été hospitalisés au minimum lors des 9 premiers jours de la 1^{ère} cure ainsi que lors des 48 premières heures des cures suivantes

2^{ème} étape : Prise en charge à domicile

En dehors des périodes d'hospitalisation dans le service d'hématologie le patient retournait à son domicile dans le cadre :

- D'une prise en charge assurée par un prestataire de santé selon l'organisation définie par le laboratoire AMGEN pour les 5 patients de notre étude traités inclus dans les essais cliniques TOWER et ALCANTARA.
- D'une prise en charge assurée par un prestataire de santé avec une organisation mis en place par l'IUCT-O pour 7 de nos patients traités sous ATU. Un 8^{ème} patient traités dans le cadre de l'AMM a également été pris en charge de cette manière, l'établissement d'HAD dont il dépendait ne pouvant pas assurer sa prise en charge n'ayant pas l'autorisation pour réaliser des chimiothérapies à domicile.
- D'une hospitalisation à domicile assurée par un établissement d'HAD pour 16 de nos patients en accord avec le projet thérapeutique établi par l'IUCT-O.

La surveillance quotidienne mis en place, que la prise en charge soit effectuée par un prestataire de santé ou un établissement d'HAD, a consisté en :

- Un relevé des constantes physiologiques de base et une surveillance clinique
- Une surveillance de l'abord veineux dont les signes d'infections (rougeurs, chaleurs...)

- Une vérification du fonctionnement de pompe du débit de perfusion et de la bonne administration du produit au vu du volume restant dans la poche. Une traçabilité de l'administration est ainsi effectuée. Enfin les piles de la pompe sont changées si nécessaire
- La réalisation d'un test d'écriture pour détecter une éventuelle toxicité neurologique

3^{ème} étape : Hospitalisation de jour

Le patient sont ensuite revenus tous les 3 ou 4 jours en hospitalisation de jour à l'IUCT-Oncopole, selon la durée de perfusion prévue, pour le changement de la poche de perfusion. Le suivi et l'accord pour la poursuite du traitement ont été assurés par les médecins hématologues de l'IUCT-O. Toutes les préparations ont été assurées par la PUI de l'IUCT-O au sein de l'Unité de Préparation des Chimiothérapies (UPCO).

3. Le recours aux établissements d'HAD

Dans la cadre de ce travail, l'analyse a été restreinte à la zone géographique correspondant au bassin de population duquel sont issus les patients pris en charge à l'IUCT-Oncopole et qui correspondait à l'ancienne région Midi-Pyrénées ainsi que la partie Ouest du département de l'Aude. Sur ce territoire on ne dénombre pas moins de 14 établissements d'HAD comme détaillé dans le tableau 2.

Ces 14 établissements ont différents modes de fonctionnement. 6 d'entre eux sont rattachés à un centre hospitalier public, 2 sont rattachés à une clinique privée et les 8 autres sont des structures autonomes ayant le statut d'établissement privé à but lucratif ou non. Pour les 8 structures rattachées à un établissement de santé, elles disposent de la PUI de ce dernier pour assurer leur approvisionnement en médicaments. Cependant l'une d'entre elle, l'HAD du CH Comminges Pyrénées, a choisi plutôt de travailler avec les pharmacies d'officines présentes sur son territoire d'activité. Pour les autres structures l'approvisionnement se fait auprès des pharmacies d'officines et des conventions ont été mises en place avec les établissements de santé voisins pour l'approvisionnement notamment en médicaments à réserve hospitalière.

Les établissement d'HAD Santé Relais Domicile et Bigorres ainsi que ceux des cliniques Pasteur et Font Redonde et du CHI du Val d'Ariège disposent également de sites annexes.

Etablissement d'HAD	Type de structure	Site principal	Départements d'intervention
HAD du CHI du Val d'Ariège	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Foix	Ariège et Haute Garonne
HAD Korian Pays des Quatre vents	Etablissement privé à but lucratif	Carcassonne	Aude
UDSMA	Etablissement privé à but non lucratif	Rodez	Aveyron
HAD Croix Rouge Française	Etablissement privé à but non lucratif	Auch	Gers
HAD du CH Comminges Pyrénées	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Saint Gaudens	Haute Garonne
HAD de la Clinique Pasteur	Etablissement rattaché à une clinique privée à but lucratif	Toulouse	Haute Garonne et Ariège
HAD Santé relais domicile	Etablissement privé à but non lucratif	Toulouse	Haute Garonne et Gers
HAD Bigorres	Etablissement privé à but non lucratif	Tarbes	Hautes-Pyrénées
HAD du CH de CAHORS	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Cahors	Lot
HAD Clinique Font Redonde	Etablissement rattaché à une clinique privée à but lucratif	Figeac	Lot et Aveyron
HAD du CH d'ALBI	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Albi	Tarn
HAD Korian Pays d'Ovalie	Etablissement privé à but lucratif	Castres	Tarn et Haute Garonne
HAD du CH de Montauban	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Montauban	Tarn-et-Garonne
HAD du CHIC de Moissac	Etablissement rattaché à un centre hospitalier public	Moissac	Tarn-et-Garonne

Tableau 26 Caractéristiques des établissements d'HAD en lien avec l'IUCT-Oncopole

Ces 14 établissements permettent de couvrir l'intégralité du territoire, comme nous pouvons le voir sur la figure 1, même si quelques zones géographiques sont éloignées du site de l'établissement d'HAD. Les zones d'intervention des HAD ne suivent pas nécessairement les limites des départements et dans la majorité des cas un seul établissement d'HAD est retrouvé par territoire sauf pour 4 d'entre eux :

- Le 1^{er} au niveau de l'agglomération toulousaine où 2 établissements sont présents : l'HAD Santé Relais Domicile et l'HAD de la clinique Pasteur
- Le 2nd se situant à l'est de la Haute-Garonne partagé entre l'HAD Santé Relais Domicile et l'HAD Pays d'Ovalie
- Le 3^{ème} situé au Nord du Lot qui est partagé par l'HAD du CH de Cahors et l'HAD de la clinique Font-Redonde
- Le 4^{ème} se trouvant au Nord de l'Aveyron partagé par l'HAD de la clinique de Font Redonde et l'HAD de l'UDSMA.

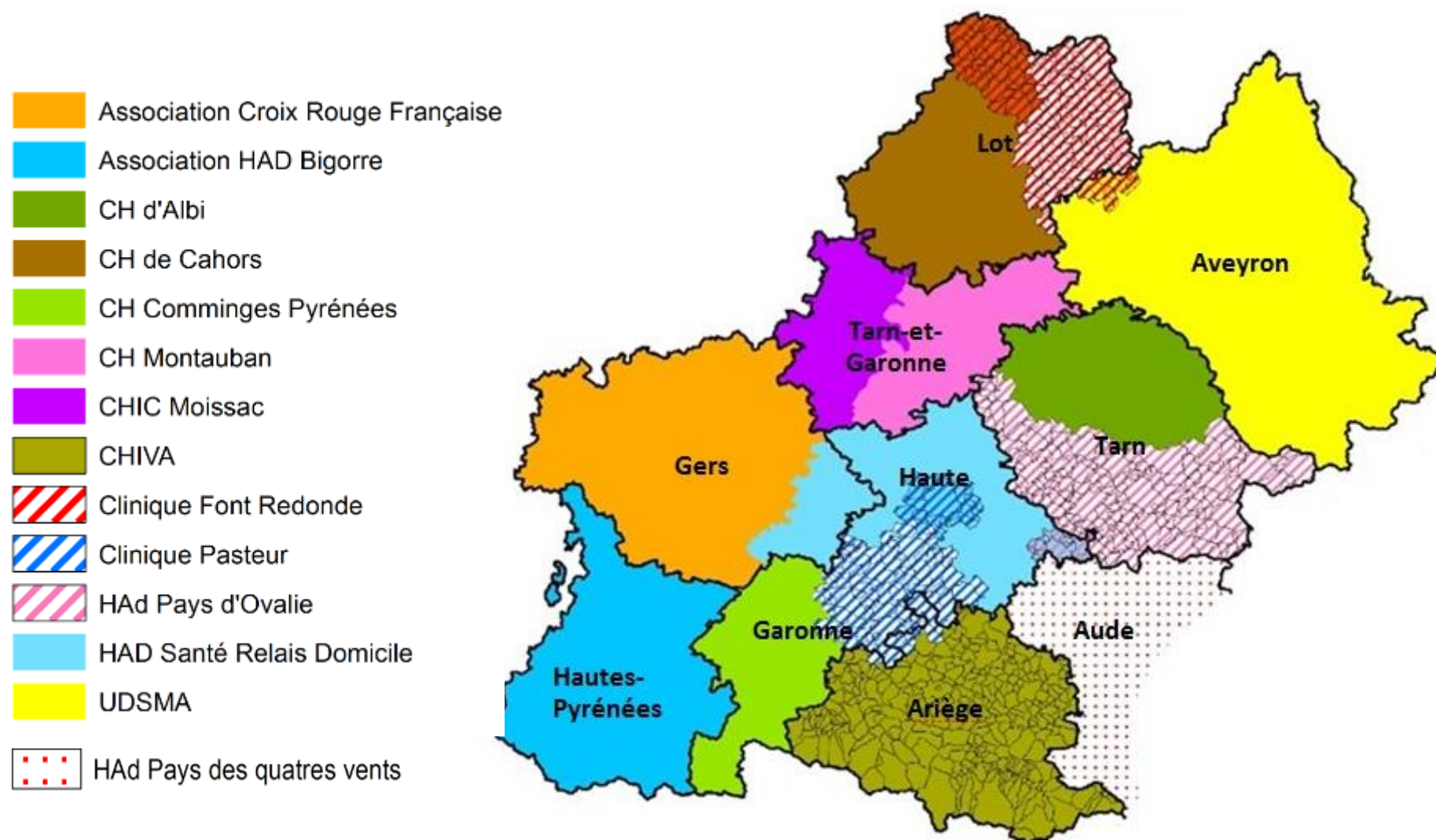


Figure 9 : Territoire d'intervention des 14 établissements d'HAD travaillant en lien avec l'IUCT-O

Comme cela est présenté dans le tableau 3, 8 établissements d'HAD peuvent réaliser des chimiothérapies à domicile, soit parce qu'ils sont rattachés à un centre hospitalier public ou privé bénéficiant de cette autorisation, soit parce qu'ils ont obtenu le statut d'établissement associé à un établissement autorisé. Ainsi, 6 d'entre eux ont déjà assuré la prise en charge d'au moins un patient traité par Blinatumomab.

Les 6 autres établissements ne peuvent pas à l'heure actuelle réaliser de chimiothérapie à domicile. Pour les patients dépendant de ces établissements d'autres parcours de soins ont donc été définis. On peut néanmoins remarquer que l'établissement d'HAD de l'Aveyron, l'UDSMA, avait pu prendre en charge un patient au début de l'année 2017 car à il bénéficiait encore à ce moment-là de l'autorisation pour le faire qu'il n'a plus actuellement suite à un changement de structure.

Pour 2 d'entre eux ce sont les établissements d'HAD de Montauban et de Cahors qui ont assuré la prise en charge de patient qui dépendaient respectivement de l'établissement d'HAD de Castres Korian Pays d'Ovalie et de la Clinique Font Redonde. Cela a été possible après demande d'une dérogation auprès de l'ARS.

Pour un autre patient dépendant là aussi de l'établissement de Castres, il a été nécessaire de créer une convention regroupant le service d'hématologie, la PUI de l'IUCT-Oncopole, une maison de santé pluridisciplinaire au sein de laquelle on retrouvait le médecin traitant et un cabinet d'infirmiers libéraux et enfin un prestataire de santé. Cette convention, validée par l'ARS déterminait le projet thérapeutique avec l'organisation du parcours de soins, les éléments de surveillance au domicile du patient ainsi que la conduite à tenir en cas de problèmes rencontrés au domicile.

Etablissement d'HAD	Autorisation pour la réalisation des chimiothérapies	Nombre de patient traité par Blinatumomab pris en charge
HAD Val d'Ariège	Oui	0
HAD Korian Pays des Quatre vents	Non	0
UDSMA	Non	1
HAD Croix Rouge Française	Non	0
HAD CH Comminges Pyrénées	Oui	1
HAD Clinique Pasteur	Oui	3
HAD Santé relais domicile	Oui	2
HAD Bigorres	Oui	2
HAD CH CAHORS	Oui	2
HAD Clinique Font Redonde	Non	0
HAD CH ALBI	Oui	0
HAD Korian Pays d'Ovalie	Non	0
HAD CH Montauban	Oui	4
HAD CHIC Moissac	Non	0

Tableau 27 Prise en charge des patients sous Blinatumomab par les établissements d'HAD travaillant en lien avec l'IUCT-O

IV. Discussion

Les comparaisons effectuées nous permettent d'évaluer l'utilisation du Blinatumomab au sein de l'IUCT-O. Cette étude reste cependant descriptive, les effectifs de nos différentes sous-populations ne permettant pas une analyse statistique significative des données recueillies.

A. Patients atteints d'une LAL à chromosomes Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire

Les données issues de l'étude internationale de Gokbuget et al.¹⁰ évaluant les traitements standards appliqués jusqu'alors, nous ont permis d'estimer si nos patients se trouvaient dans les catégories au sein desquelles les résultats en termes de taux de rémission et de survie globale étaient les meilleurs ou non.

Cette étude portait sur le devenir des patients adultes atteints de LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, qui avaient été traités par une polychimiothérapie de sauvetage selon les recommandations en vigueur jusqu'alors, c'est-à-dire avant l'arrivée des immunothérapies comme le Blinatumomab. Ainsi, parmi les patients en situation de 1^{ère} rechute ou réfractaire, 361 ont obtenu une rémission complète sur les 901 pour lesquels les données étaient disponibles, soit un taux de rémission de 40%. Il est à noter que la définition de la rémission complète différait selon les sites. Aux USA le terme de rémission complète impliquait une récupération hématologique complète alors qu'en Europe cette dernière n'était pas forcément prise en compte. Concernant la durée de survie globale, la médiane était de 5.8 mois pour les 1618 patients de leur étude. Pour les patients en situation de 2^{ème} rechute le taux de rémission était de 21% sur les 275 patients étudiés. Du point de vue de la durée de survie globale il était retrouvé là aussi un moins bon résultat avec une médiane de survie de 3.4 mois pour 303 patients.

Au préalable à l'analyse des données du tableau 10 plusieurs remarques doivent être faites. Les résultats rapportés en fonction de la réalisation d'une greffe antérieure excluent de fait les patients réfractaires aux traitements initiaux, ces patients ne pouvant prétendre à la greffe. De plus, pour les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH, les résultats sont donnés pour ceux qui ont rechuté plus de 12 mois après la réalisation de celle-ci. Enfin pour les résultats présentés selon l'état de la maladie, les patients qui avaient été greffés ont été exclus.

Ainsi, après analyse de cette comparaison il est à noter que :

- les patients de notre population se trouvent majoritairement parmi les catégories présentant les moins bons résultats. En effet, aucun de nos patients n'étaient âgé de moins de 35 ans, or c'est cette tranche d'âge qui présente le plus haut taux de rémission cytologique (44%) et la médiane de survie globale la plus longue (6.7 mois). A l'inverse, plus de la moitié de nos patients sont âgés de plus de 65 ans, catégorie qui présente les moins bons résultats, avec un taux de rémission cytologique de 26% et une médiane de survie globale de 2.9 mois.
- un seul de nos patients a bénéficié d'une greffe de CSH plus d'un an avant sa rechute. Or ce sont les patients préalablement greffés qui présentent les meilleurs taux de rémission et durée de survie par rapport à ceux non préalablement greffés. Ce résultat reste cependant à nuancer car, comme cela a été précisé, les valeurs rapportées ici sont celles obtenues chez les patients ayant rechuté plus de 12 mois après leur greffe de cellules souches. Or chez les patients pour qui la rechute intervient moins de 12 mois après la greffe, le taux de rémission n'est que de 21% et la médiane de survie de 4.2 mois. Ces résultats sont alors inférieurs à ceux obtenus chez les patients n'ayant pas reçu de greffe préalable.
- Concernant l'état de la maladie, on retrouve là aussi chez nos patients des critères défavorables. En effet, 8 d'entre eux sont en situation de rechute avec une durée de rémission inférieure à 12 mois, catégorie pour laquelle sont retrouvés les plus mauvais taux de rémission et de survie.
- le seul facteur qui apparait comme plutôt favorable aux patients de notre étude est le nombre de patient hyperleucocytaires : dans notre étude ce taux est faible, une grande majorité d'entre eux n'ayant pas présenté plus de 30G/L de leucocytes lors du diagnostic initial de leur LAL.

En conclusion, on voit que les patients de notre étude présentent plutôt un profil péjoratif. Ainsi même si notre méthodologie ne permet pas une comparaison statistique, il est intéressant de noter que suite au traitement par Blinatumomab les résultats suivants ont été observés :

- un taux de rémission de 46.67% pour les 15 patients de notre étude traités en situation de 1^{ère} rechute ou de maladie réfractaire. La médiane de survie n'a pu être calculée au vu de la courte durée médiane de suivi de 5 mois.

Le taux de rémission obtenus est donc meilleur alors que la médiane de survie est inférieure.

- Aucune rémission complète et des durées de survie de 2, 8 et 25 mois pour les 3 autres patients en situation de 2^{ème} rechute. Du fait d'un nombre trop faible de patients dans cette situation lors de notre étude, il n'est pas possible d'établir une comparaison avec l'étude nous servant de référence.

1. Comparaison aux données de l'essai clinique Tower

a) Caractéristiques démographiques et cliniques

L'analyse du tableau 11 nous permet de faire plusieurs commentaires.

Nous pouvons constater que les patients de notre population sont en moyenne plus âgés et aucun adulte n'est âgé de moins de 26 ans.

Contrairement à l'essai clinique où l'un des critères d'inclusion était d'avoir un statut OMS inférieur ou égal à 2, deux de nos patients présentaient un stade OMS de 3. La proportion de patients avec un stade OMS à 0 est quant à elle inférieure à celle retrouvée dans l'essai, alors qu'elle est comparable pour les stades 1 et 2.

L'état de la maladie avant l'initiation du traitement par Blinatumomab présente plusieurs disparités. Aucun patient de notre étude n'était en situation de rechute après une greffe de CSH ni en situation de 3^{ème} rechute et plus, comparativement aux patients de l'essai Tower. De plus, la majorité de nos patients était en situation de 1^{ère} rechute avec une durée de rémission inférieure à 12 mois, alors que pour l'essai Tower la majorité étaient en situation réfractaire. Enfin, dans l'essai Tower, seuls les patients avec une durée de rémission inférieure à 12 mois étaient incluables lorsqu'ils étaient en 1^{ère} rechute.

Concernant le nombre de traitements antérieurs, même si la proportion des patients ayant reçus 1 ou 2 lignes précédentes semble comparable entre les 2 études, il est à noter qu'aucun des patients traités à l'IUCT-O n'a reçu plus de 2 traitements antérieurs avant d'initier le Blinatumomab. De même aucun d'entre eux n'était en situation de rechute après une greffe de CSH.

Enfin, au sujet du taux de blastes retrouvés dans la moëlle osseuse, une majorité de patients de l'essai clinique TOWER présentait un taux de blastes supérieur à 50% sur le myélogramme contrairement à ce que l'on retrouve dans notre étude. Les 2 patients pour lesquels le taux de blastes était inconnu avaient subi une rechute mise en évidence suite à la

découverte de blastes circulants sur la NFS du bilan biologique de surveillance. Suite à cela, aucun myélogramme n'avait été effectué.

b) Taux de rémissions et durées de survie

La comparaison aux résultats obtenus dans l'essai Tower, rapportée dans le tableau 12 amènent plusieurs réflexions. Quel que soit le sous-groupe étudié, la médiane de survie et le taux de rémission obtenus pour nos patients ont été inférieurs à ceux de Tower. Seule la médiane de survie des patients de plus de 35 ans de notre étude est légèrement supérieure à celle retrouvée dans l'essai. Nos populations n'étant que peu comparables, notamment sur les critères d'âge et de greffe de CSH préalable, l'interprétation reste difficile. Cependant pour les 2 autres sous-groupes où la répartition des patients de notre population est plus équilibrée, nous pouvons remarquer les mêmes tendances concernant l'efficacité du traitement. Il s'agit des sujets traités par Blinatumomab comme 1^{er} traitement de rattrapage et ceux ayant moins de 50% de blastes dans la moëlle osseuse. Dans ces 2 cas, nous observons les plus grandes médianes de survie globale et le plus haut taux de survie.

c) Tolérance

Comme cela a été fait dans l'essai clinique Tower, nous avons évalués les effets indésirables avec un grade de toxicité supérieur ou égal à 3. Ainsi, pour les 3 effets indésirables analysés dans notre étude, la proportion de patient touché au sein de notre population était de :

- 29 % pour le syndrome de relargage cytokinique
- 29% pour les infections
- 14 % pour la toxicité neurologique

Dans l'essai clinique Tower ces proportions étaient de :

- 34 % pour les infections
- 9.4 % pour la toxicité neurologique
- 4.9 % pour le syndrome de relargage cytokinique

On voit ainsi qu'ils ont été plus souvent rencontrés chez les patients de notre étude que lors de l'essai TOWER à l'exception des infections.

B. Patients atteints d'une LAL à chromosomes Philadelphie positif en rechute ou réfractaire

1. Comparaison aux traitements par ITK

D'après le tableau 16 nous pouvons observer que les populations de ces études ne semblent pas comparables à notre population pour les caractéristiques suivantes :

- L'âge médian : il était inférieur à celui de nos patients (excepté ceux de l'étude évaluant l'utilisation du Ponatinib)
- Le taux médian de leucocytes : il était là aussi inférieur dans les études citées

Le taux médian de blastes dans la moelle osseuse semble par contre comparable, à l'exception d'un bras de traitement de l'étude comparant les 2 modalités d'administration du Dasatinib. Enfin, concernant le nombre de traitement antérieurs, il est difficile d'établir une comparaison étant donné que les effectifs précis ainsi que les traitements antérieurs reçus n'étaient pas détaillés dans ces études. Nous pouvons seulement remarquer que les patients de notre étude avaient reçu jusqu'à 4 lignes de traitements antérieures.

Ainsi, notre population semble avoir des caractéristiques plus péjoratives avec un âge plus avancé, un taux de leucocytes plus important et un plus grand nombre de traitements antérieurs.

Là aussi la méthodologie de notre étude ne permet toutefois pas une comparaison statistique des données. De plus cette comparaison n'a pas pu être aussi précise que celle effectuée pour les patients traités pour une LAL Phi-. En effet, le faible effectif de ce sous-groupe ne nous a pas permis d'analyser les résultats en les stratifiant selon les différents critères retenus dans les études présentées. Nous pouvons simplement constater que le taux de rémission est similaire à celui obtenu dans les études utilisant une ITK en monothérapie alors qu'il est inférieur à l'étude évaluant l'association Dasatinib et chimiothérapie type HyperCVAD. Concernant la réponse moléculaire, seule une étude l'avait évaluée. Elle retrouvait, parmi les patients en rémission, 8 patients avec une réponse moléculaire complète et 6 avec une réponse moléculaire majeure définie dans l'étude par une valeur de MRD inférieure à 10^{-3} . Parmi les 4 patients en rémission de notre étude, 2 avaient obtenu une réponse moléculaire complète et 2 autres avaient une réponse moléculaire majeure.

Enfin concernant les durées de survie médiane et de survie sans progression, les résultats semblent inférieurs à ceux des autres études.

2. Comparaison aux données de l'essai clinique ALCANTARA

a) Caractéristique démographiques et cliniques

Les données résumées dans le tableau 17 nous amènent à faire plusieurs commentaires :

- L'âge médian de nos patients est plus élevé avec seulement un patient âgé de 26 ans alors que tous les autres ont 46 ans et plus. La proportion d'hommes et de femmes est quant à elle similaire dans les 2 études.
- Les patients de notre étude n'avaient pas reçu plus de 3 ITK différents lors des traitements antérieurs au Blinatumomab contrairement à ceux de l'essai clinique ALCANTARA. De même, 3 patients de notre étude ont reçu le Blinatumomab en association avec un ITK.
- La proportion de patients ayant pu bénéficier d'une greffe antérieure est similaire dans les 2 groupes.
- Enfin, les données concernant le taux de blastes dans la moëlle étaient manquantes pour la majorité de nos patients. En effet, pour 5 d'entre eux, la rechute a été objectivée sur une NFS et aucun myélogramme n'a été effectué. Ainsi la comparaison vis-à-vis de cette donnée n'a pas pu être effectuée.

Dans l'étude ALCANTARA les auteurs avaient également pu recueillir le statut mutationnel pour 38 de leurs patients. 17 d'entre eux avaient une mutation du domaine ABL kinase incluant 10 patients pour lesquels il s'agissait de la mutation T315I. Parmi les patients de notre étude, 5 ne présentaient aucune mutation et les données étaient manquantes pour les 3 autres. Nous n'avons donc pas pu effectuer de comparaison selon la présence ou l'absence de cette mutation.

b) Taux de rémission

D'après le tableau 18 nous pouvons noter que le taux de rémission pour l'ensemble des patients traités à l'IUCT-Oncopole est plutôt bon puisque 4 patients sur 7 (57%) ont été répondeurs contre seulement 36% des patients de l'essai ALCANTARA. Le taux de patients en rémission cytologique est néanmoins similaire dans les 2 études pour les patients ayant reçu du Ponatinib avant le traitement par Blinatumomab.

Concernant les patients traités à l'IUCT-O, nous pouvons remarquer que ce sont ceux ayant reçu le moins de lignes antérieures de traitement comprenant un ITK qui ont le meilleur taux de rémission, contrairement à ce qui était mis en évidence dans l'essai ALCANTARA. En effet, parmi les patients répondeurs, on retrouve les 2 patients n'ayant reçu qu'un seul ITK ainsi qu'un des 2 patients ayant reçu 2 ITK auparavant, alors que 2 des 3 ayant déjà été traités par 3 ITK auparavant n'étaient pas répondeurs. Cependant ces résultats ont été obtenus chez 3 patients de notre étude pour lesquels le Blinatumomab avait été associé à un ITK ce qui n'était pas autorisé dans le cadre de l'essai ALCANTARA.

Seul 1 patient ayant bénéficié d'une greffe a obtenu une rémission suite à son traitement par Blinatumomab. A noter qu'il s'agit du patient pour lequel le Blinatumomab a été initié comme 1^{ère} thérapie après la rechute post greffe en association avec le Ponatinib. Les 2 autres patients en rechute post - greffe ont reçu d'autres thérapies dont le Ponatinib avant le traitement par Blinatumomab.

De manière plus étonnante, les patients de plus de 55 ans ont présenté des résultats plus favorables avec 75% en rémission cytologique contre 33% pour les moins de 55 ans alors que les taux de rémission étaient équilibrés dans l'essai ALCANTARA. Nous pouvons là aussi noter que 2 de ces 4 patients ont bénéficié de l'association Blinatumomab et ITK.

Enfin, comme évoqué précédemment, il n'est pas possible d'interpréter les résultats en fonction du taux de blastes dans la moëlle osseuse du fait des données manquantes.

c) Durée de survie

Préalablement à l'analyse de ces données de survie, plusieurs remarques sont à formuler. Dans le cadre de l'essai clinique ALCANTARA, la durée médiane de suivi n'était que de 9 mois pour les patients répondeurs, ainsi la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% n'a pas pu être estimée. De plus, la médiane de survie globale pour les patients ayant une MRD négative n'a pas pu être calculée car la durée de suivi de 5.3 mois pour ce sous-groupe de patients était trop courte pour cela. Pour les patients de notre étude, la médiane

de survie sans progression pour les patients avec une MRD négative n'a pas pu être calculée faute d'effectifs et de durées de suivi suffisants. De même un seul patient étant dans la catégorie des patients répondeurs de moins de 55 ans, elle n'a pas pu être calculée pour cette catégorie.

Concernant la médiane de survie globale, nous pouvons voir, que celle de notre étude est inférieure à celle obtenue dans l'essai ALCANTARA pour les populations prise dans leur ensemble. Cependant elle est supérieure à celle de l'essai pour les patients en rémission avec une MRD positive. Enfin nous ne pouvons pas comparer la valeur obtenue chez les patients en rémission avec une MRD négative. Toutefois dans notre étude nous constatons que ce sont les patients avec une MRD négative qui ont les meilleurs résultats. Enfin on peut également remarquer que, après la rémission cytologique obtenue à la suite du traitement par Blinatumomab 2 patients ont pu être greffés et ce sont ces patients qui présentent deux des durées de survie les plus importantes de notre étude avec 7 et 12 mois. Un 3^{ème} patient a également bénéficié d'une greffe après une rechute post Blinatumomab et un traitement supplémentaire afin d'obtenir une nouvelle rémission. Il est cependant décédé 4 mois après l'initiation du Blinatumomab mais d'une cause indépendante de sa maladie ou des traitements subis.

Concernant la médiane de survie sans progression elle est bien inférieure à celle de l'essai ALCANTARA. Le manque de données ne nous permet pas d'effectuer une comparaison plus précise selon les catégories décrites dans le tableau.

d) Tolérance

Les taux de survenue d'un des effets indésirables étudiés, quel que soit son grade, au sein de notre population sont les suivant :

- 71% d'infections
- 43% de syndrome de relargage cytokinique
- 14% de toxicité neurologique

Dans l'essai Alcantara on retrouvait :

- Le taux d'infections n'était quant à lui pas détaillé dans cet essai. Nous pouvons cependant noter que 58% des patients ont eu de la fièvre, 40% une neutropénie fébrile et 11% une infection liée au dispositif médical utilisé pour la perfusion.

- 6.7% de syndrome de relargage cytokinique
- 47% de toxicité neurologique

Pour les infections les données ne sont pas comparables, l'interprétation n'est donc pas possible. Pour les 2 autres effets indésirables nous ne retrouvons pas les mêmes proportions entre les deux études.

C. Patients traités pour une MRD positive

Pour ce sous-groupe de patients la comparaison à un autre traitement utilisé auparavant dans cette situation n'était pas possible étant donné que cette stratégie thérapeutique n'a été élaborée que ces dernières années notamment avec le Blinatumomab. On peut simplement citer les résultats rapportés dans une étude de Beldjord et al.⁶ montrant que chez les patients en rémission complète à l'issue du traitement d'induction pour leurs LAL B ou leur LAL T ceux présentant une MRD positive supérieur au seuil de 10^{-4} avaient une incidence cumulée de rechute à 5 ans de 60.4% contre 22.9% pour ceux chez qui la MRD était négative. Ainsi dans cette même étude une analyse multivariées prenant en compte le taux de leucocytes, les réarrangements du gène MLL, les délétions du gène IKZF1 et le niveau de la MRD, avait établi que le rapport de risque (hazard ratio) était de 3.21 pour les patients atteints de LAL B présentant une MRD supérieur à 10^{-4} après l'induction comme c'est le cas pour les 6 patients de notre sous-groupe.

1. **Comparaison à l'essai clinique BLAST**

a) *Caractéristiques démographiques et cliniques*

Tout d'abord, concernant les caractéristiques générales, résumé dans le tableau 23, de notre population et celles de l'étude BLAST, il existe plusieurs différences. L'âge médian est moins élevé pour notre population cependant nous ne retrouvons aucun jeunes adultes. En effet, les 3 patients les plus jeunes ont entre 31 et 35 ans. La répartition des âges est donc peu homogène, contrairement à celle décrite dans l'essai clinique BLAST. Une autre différence majeure est le fait que tous nos patients soient des hommes.

Concernant les caractéristiques de la maladie en elle-même, les données semblent être plus comparables avec celles de l'essai clinique. En effet, les patients traités étaient majoritairement atteints d'une LAL Phi- en situation de 1^{ère} rémission cytologique. De même le niveau initial de la MRD se situait pour plus de 80% des patients des 2 études entre 10^{-3} et 10^{-1} .

b) *Taux de réponse moléculaire et durées de survie*

Nous pouvons voir sur le tableau 24 que le taux de réponse moléculaire est plus faible pour les patients de l'IUCT-O. Cela dit notre population étant petite il est difficile d'interpréter réellement ces résultats.

D'après le tableau 25 nous pouvons voir là aussi que les médianes de survie globale obtenues pour l'ensemble de nos patients semblent être inférieures à celles de l'essai BLAST. Cependant nous n'avons pas pu calculer la médiane de survie globale de nos patients répondeurs, or ces deux patients ont présenté des résultats comparables à ceux de l'essai, avec des durées de survie globale de 37 et 41 mois et des durées de survie sans progression de 24 et 40 mois, d'autant plus qu'ils sont toujours en vie à l'heure actuelle. Concernant les médianes de survie sans progression on retrouve au contraire des résultats qui semblent être meilleure que ceux de l'essai BLAST. Cependant un des biais de ces résultats est le fait qu'un de nos patients soit décédé, d'une réaction du greffon contre l'hôte, alors qu'il était en situation de rémission complète.

c) Tolérance

Pour les effets indésirables étudiés tous grades de toxicité confondus nous retrouvons dans notre population :

- 17% de syndrome de relargage cytokinique
- 0% de toxicité neurologique
- 100% d'infections

Dans l'essai clinique Blast étaient décrits :

- 3% de syndrome de relargage cytokinique
- 53% de toxicité neurologique
- Un taux d'infections qui n'était pas détaillé avec néanmoins 89% des patients pour qui il était rapporté de la fièvre

Ces taux d'effets indésirables foncièrement différents entre les deux études sont à relativiser du fait du petit effectif de notre population.

V. Organisation de la prise en charge

L'hospitalisation à domicile d'un patient traité par Blinatumomab est un parcours de soins complexe à mettre en œuvre. Comme cela a été décrit précédemment, de nombreux acteurs sont impliqués dans cette prise en charge que ce soit au sein du service d'hématologie, à la pharmacie à usage intérieur de l'IUCT, dans les établissements d'HAD et dans les centres hospitaliers de 1^{er} recours. Cela impose de mettre en place une importante coordination tout au long de la prise en charge ainsi qu'un partage optimal des informations nécessaires à la bonne prise en charge du patient. Pour autant, même si à l'heure actuelle ce parcours de soins est bien établi et fonctionnel il n'en reste pas moins que sa mise en place a été difficile et qu'il reste encore des points importants à améliorer.

Le 1^{er} constat que nous pouvons effectuer est la difficulté engendrée par les changements successifs d'organisations qui ont dû être effectués avant d'aboutir au parcours de soins aujourd'hui en place. En effet, dans le cadre des essais cliniques le laboratoire AMGEN assurait la prise en charge des patients via des prestataires de santé à domicile spécifiquement formés dans le cadre des études. Ils étaient ainsi encadrés par un médecin rémunéré par ce même laboratoire qui assurait également, au domicile du patient, la formation des Infirmières Diplômées d'Etat (IDE) pour l'administration du produit. Par la suite, pour les patients traités dans le cadre des demandes d'ATU une nouvelle organisation a dû être trouvée faisant appel aux prestataires de santé. Plusieurs d'entre eux avaient été sollicités, puis un seul avait été retenu car le circuit avait été jugé optimal et sécurisé notamment suite à la définition de plusieurs critères comme la formation des IDE et la disponibilité du matériel ainsi que la possibilité de disposer d'une pompe de rechange. Enfin, après l'obtention de l'AMM et le statut de médicament de la réserve hospitalière attribué au Blinatumomab, un tout nouveau mode de prise en charge a dû être mis en place avec le recours aux établissements d'hospitalisation à domicile ce qui a soulevé de nouvelles problématiques à résoudre.

A. Problématiques liées aux choix de la pompe

Pour les patients pris en charge dans le cadre d'une ATU, comme cela a été décrit ci-dessus, le service d'hématologie a choisi de ne travailler qu'avec un seul prestataire de santé. De ce fait, une seule pompe était utilisée quel que soit le patient traité. Cependant lorsque le Blinatumomab a obtenu l'AMM et que la prise en charge des patients se devait réglementairement d'être assurée par les établissements d'HAD, la problématique liée au

choix de la pompe à perfusion s'est de nouveau posée. En effet, ces derniers ont chacun un fournisseur de matériel médical et de dispositifs médicaux qui leur est propre. Il peut s'agir d'une PUI, d'une pharmacie d'officine ou d'un prestataire de santé. Ainsi, ils ne disposaient pas tous de la même pompe à perfusion que celle habituellement utilisée. Il a donc été convenu que les établissements d'HAD amenés à prendre en charge un patient devaient se doter de cette pompe à perfusion quel que soit le matériel dont elles disposaient jusqu'à présent.

B. Problématiques liées à la gestion des effets indésirables

Les toxicités neurologiques décrites chez nos patients sont majoritairement survenues tout au long du 1^{er} cycle. Les infections quant à elles se sont déclarées tout au long du traitement par Blinatumomab quel que soit le cycle. Nous voyons là l'intérêt de l'hospitalisation à domicile afin d'assurer la meilleure des prises en charge en cas de survenue de ces toxicités. Le syndrome de relargage cytokinique est quant à lui survenue dans les 8 premiers jours de perfusion pour tous nos patients sauf un pour lequel il a débuté au tout début du 2^{ème} cycle. Nous avons ainsi pu éprouver la nécessité d'assurer une durée d'hospitalisation conventionnelle minimale pendant 9 jours au début du 1^{er} cycle puis 2 jours au début des cycles suivants comme cela est préconisé dans le résumé des caractéristiques du produit.

C. Problématiques liés aux établissements d'HAD

En s'appuyant sur la cartographie, détaillée en Annexe 1, des établissements d'HAD de la région Occitanie effectuée par l'ARS, nous pouvons visualiser l'offre de soins de ces établissements concernant la réalisation des chimiothérapies. Ainsi, à l'heure actuelle, nous pouvons noter l'absence d'établissement d'HAD pouvant prendre en charge des patients traités par Blinatumomab sur certaines parties du territoire qui sont globalement : le Nord du département de l'Aude, le Sud du département du Tarn, les départements de l'Aveyron et du Gers, l'ouest du département du Tarn et Garonne et une partie du département du Lot. Ces situations ont amené les acteurs de cette prise en charge à trouver des solutions ponctuelles pour pallier à cela. Comme nous l'avons vu précédemment, il a parfois été nécessaire de demander une dérogation à l'ARS lorsqu'un établissement n'était pas en mesure d'assurer la prise en charge d'un patient. Celle-ci est accordée à un établissement dont le territoire est limitrophe de celui de l'établissement ne pouvant assurer la prise en charge. Cependant cette solution n'est pas toujours envisageable notamment lorsque

l'éloignement géographique est trop important. C'est pourquoi pour l'un des patients de notre étude une convention avait été réalisée avec des professionnels libéraux et un prestataire de service pour répondre à ce cas particulier. Néanmoins cette démarche a été longue et fastidieuse à mettre en place étant donné qu'elle sort du cadre habituel et réglementaire de prise en charge de patients traités par chimiothérapie à domicile. Dans notre étude, la prise en charge a pu être assurée dans les temps mais cette lacune dans l'offre de soins et le délai pour régulariser la situation pourraient à l'avenir entraîner des retards de prise en charge ou des modifications de projets thérapeutiques. Il apparaît ainsi nécessaire d'encourager les établissements d'HAD à réaliser les démarches réglementaires afin d'obtenir le statut d'établissement associé.

Cependant il est à noter que l'offre de soins évolue :

- l'établissement d'HAD Croix Rouge Française situé dans le Gers sera bientôt repris par celui de la clinique Pasteur, il pourra ainsi réaliser des chimiothérapies à domicile.
- De même l'établissement d'HAD du CHIC de Moissac prévoit d'établir une convention d'établissement associé avec le centre hospitalier de Montauban
- Enfin cette problématique est identifiée par l'ARS Occitanie qui participe activement, via le médecin en charge de cette question au sein de cette agence, à ce groupe de travail régional mis en place par des médecins coordonnateurs et des directeurs d'établissements d'HAD. Il regroupe différents professionnels de santé travaillant dans des établissements d'HAD et a pour but d'aider au développement de la chimiothérapie en HAD.

D. Problématique liée à la formation des différents acteurs de la prise en charge à domicile

L'utilisation peu fréquente de ce traitement entraîne également la nécessité d'assurer une formation importante auprès des équipes des établissements d'HAD. Il est vrai que la LAL étant une maladie rare, l'utilisation du Blinatumomab l'est d'autant plus comme en témoigne le fait que seuls 31 patients ont été traités à l'IUCT-Oncopole depuis sa 1^{ère} utilisation en août 2014 jusqu'à aujourd'hui. Ainsi, même si au sein de cet établissement cela a permis d'acquérir une expérience importante, il n'en est pas de même au sein des établissements d'HAD. En effet, 7 établissements d'HAD n'ont pas encore eu à prendre en charge de patients traités par Blinatumomab. Ainsi, lorsqu'ils seront sollicités, il sera nécessaire de former le personnel de ce nouvel établissement à cette prise en charge particulière et aux problèmes qui peuvent survenir qu'ils soient liés à l'évolution de la

maladie, à la survenue d'effets indésirables ou à un problème d'administration du produit. Il en est de même pour les établissements qui n'ont pas pris en charge de patients depuis plus d'un an. Pour eux aussi, il est important de s'assurer que cette prise en charge est bien intégrée d'autant plus si des changements au sein du personnel de l'établissement ont eu lieu.

De la même manière, une information des services de soins des centres hospitaliers périphériques proche des établissements d'HAD doit être assurée. Cela doit être effectué dans le but de s'assurer de leur réactivité et de la bonne prise en charge des patients, en particulier en cas de survenue d'un effet indésirable.

Ces 2 missions essentielles décrites ci-dessus sont assurées à l'heure actuelle par une coordinatrice de parcours de soins complexes, IDE de formation. Elle s'assure également de la bonne coordination de la prise en charge du patient entre l'IUCT-O, l'établissement d'HAD et le service de soins du centre hospitalier périphérique servant de centre de 1^{er} recours. Elle est en charge des programmes personnalisés de soins, son rôle est majeur dans la prise en charge du patient.

E. Problématiques générales

Plusieurs éléments plus généraux expliquent aussi que l'hospitalisation à domicile ne soit pas encore suffisamment développée. Ces éléments sont ressortis des rencontres entre représentants de l'ARS Occitanie et de la FNEHAD et des hématologues des principaux centres de Cancérologie de la région. En 1^{er} lieu, la méconnaissance du champ des possibilités de prise en charge en HAD fait que certains patients éligibles n'en bénéficient pas. Il existe également une confusion faite avec le champ d'activité des prestataires de santé. De même, les différents fonctionnements des établissements d'HAD et la difficulté à connaître les interlocuteurs, en particulier les médecins coordonnateurs, sont autant de freins au développement de cette activité. Enfin, le manque de réactivité des établissements d'HAD pour débiter une prise en charge a également été rapporté.

Il est également important de noter que le développement de l'HAD est également freiné par une tarification à l'activité peu avantageuse. Comme le souligne un rapport de la Cour des Comptes daté de 2015⁵⁶, le modèle actuel de tarification, basé sur une étude des coûts datée de 2003, est totalement déconnecté des coûts réels. La prise en charge en HAD apparaît alors peu intéressante financièrement, en particulier pour les centres hospitaliers périphériques qui lui préfèrent une séance de chimiothérapies en hospitalisation de jour.

Cependant cette organisation n'est pas souhaitable car elle engendre un déplacement important des patients, des coûts de transport non négligeables quelle que soit la taille du centre hospitalier. De plus cela entraîne une saturation des services d'hospitalisation de jour comme cela est le cas aujourd'hui à l'IUCT-O.

Enfin au sein de la région Occitanie, la répartition des centres d'hématologie est hétérogène. Sur l'ancienne région Midi-Pyrénées on trouve 1 seul établissement organisant des RCP contre 8 sur l'ancienne région Languedoc Roussillon. Il en est de même pour le nombre d'hématologues puisqu'en 2017 ils étaient 17 au total en Midi-Pyrénées dont 12 exerçant à l'IUCT-Oncopole, seul centre de traitement du cancer de cette région, contre 30 hématologues en Languedoc-Roussillon répartis sur les 4 centres existant dans cette 2^{ème} région ⁵⁷. On voit par cette répartition que l'IUCT-O est le seul établissement effectuant la prise en charge des patients adultes atteints de cancers hématologiques pour un territoire assez vaste comprenant historiquement toute l'ancienne région Midi-Pyrénées et une partie de l'Aude. On comprend pourquoi le suivi des patients en cours de traitement ne peut se faire à l'heure actuelle qu'au sein de cet établissement même si l'éloignement géographique peut être important. Enfin à l'heure actuelle, 18 lits d'hospitalisation sont dédiés aux patients atteints de leucémie aiguë à l'IUCT-O ce qui engendre selon les périodes de l'année des délais de prise en charge pouvant aller jusqu'à 3 semaines. On voit ainsi qu'il est nécessaire de pouvoir libérer au maximum des lits d'hospitalisation complète lorsque cela est possible. L'HAD est donc indispensable pour permettre une prise en charges de l'ensemble des patients atteints de leucémies dans des délais optimaux.

Conclusion

L'amélioration du traitement des LAL en rechute ou réfractaires reste un enjeu majeur au vu des faibles résultats obtenus avec les traitements utilisés jusqu'alors. Une amélioration est néanmoins à noter ces dernières années avec l'émergence de nouveaux traitements comme le Blinatumomab. Son intérêt dans les traitements des LAL B en rechute ou réfractaire a été objectivé notamment dans les essais cliniques TOWER et ALCANTARA avec de meilleurs résultats obtenus par rapport aux traitements standards appliqués jusqu'alors. Il a également montré des résultats prometteurs lors de son utilisation dans le cadre d'une nouvelle stratégie thérapeutique consistant à traiter les patients avec une MRD positive avant la rechute comme cela était le cas dans l'essai clinique BLAST. Son utilisation a également entraîné la nécessité de mettre en place un parcours de soins particulier, pour permettre la prise en charge des patients à leur domicile, au vu de son mode d'administration et de son statut réglementaire.

Notre étude a ainsi permis de décrire les résultats obtenus lors de son utilisation en pratique clinique courante en termes d'efficacité et de tolérance en se servant des données des essais cliniques comme résultats de référence. Ainsi, nous avons pu noter que les résultats obtenus restaient prometteurs malgré le fait qu'ils étaient dans la plupart des cas inférieurs aux résultats des études utilisées comme référence. Un des facteurs pouvant expliquer cela est le fait que notre population présentait, avant traitement par Blinatumomab, une situation clinique plus péjorative tant au niveau des caractéristiques démographiques que des critères propres à la maladie. Enfin on a vu que de nouvelles stratégies thérapeutiques pourraient émerger au vu des essais en cours à l'heure actuelle. Notre étude n'étant que descriptive, il serait également intéressant de pouvoir mener une étude regroupant les données de plusieurs établissements hospitaliers afin d'effectuer une analyse statistiquement significative sur l'utilisation du Blinatumomab en pratique clinique courante.

Concernant la prise en charge à domicile des patients traités par des établissements d'HAD, nous avons pu voir qu'il s'agit d'un parcours de soins complexe à mettre en œuvre. Il requiert une coordination entre de nombreux professionnels de santé exerçant dans des établissements différents. Cette coordination nécessite d'avoir des personnes dédiées pour l'organisation de cette prise en charge comme cela est le cas au sein de l'IUCT-O avec une coordinatrice de parcours de soins complexes. Cette organisation se confronte toujours à

l'heure actuelle à une problématique majeure qui est l'absence d'établissement d'HAD sur certaines parties du territoire de santé. Le travail commun entrepris par l'ARS, les établissements d'HAD et l'IUCT-O permettra de trouver les solutions les plus pérennes.

Bibliographie

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N.
Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 –
Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.
2. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid
neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
3. Baranger, L. et al. Cytogenetics in the management of children and adult acute lymphoblastic
leukemia (ALL): an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH).
Annales de Biologie Clinique 547–560 (20169-10). doi:10.1684/abc.2016.1176
4. Hoelzer, D. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice
Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* mdw025 (2016).
doi:10.1093/annonc/mdw025
5. Référentiel 2009 de la Société Française d' Hématologie (SFH).
6. Beldjord, K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome
predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **123**, 3739–3749 (2014).
7. Gokbuget, N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure
display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.
Blood **120**, 1868–1876 (2012).
8. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and
implications for correct clinical interpretation. *Blood Advances*. 2017;1(25):2456-2466.
doi:10.1182/bloodadvances.2017009845.
9. Sant, M. et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by
region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *The Lancet Oncology* **15**, 931–
942 (2014).
10. Gokbuget, N. et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-
negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **101**, 1524–1533
(2016).

11. Usuki, K. et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: a 36-month analysis of a phase I and II study. *International Journal of Hematology* **95**, 409–419 (2012).
12. Ottmann, O. et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* **110**, 2309–2315 (2007).
13. Benjamini, O. et al. Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia: HyperCVAD dasatinib in relapsed Ph-positive leukemia. *American Journal of Hematology* **89**, 282–287 (2014).
14. Cortes, J. E. et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *New England Journal of Medicine* **369**, 1783–1796 (2013).
15. Gökbüget, N. How should we treat a patient with relapsed Ph-negative B-ALL and what novel approaches are being investigated? *Best Practice & Research Clinical Haematology* **30**, 261–274 (2017).
16. Kantarjian, H. M. et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* **375**, 740–753 (2016).
17. PFIZER. Résumé des caractéristiques du Produit. BESPONSA 1mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.
18. Zhang, T. et al. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget* **6**, (2015).
19. Nagorsen, D. & Baeuerle, P. A. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Experimental Cell Research* **317**, 1255–1260 (2011).
20. Klinger, M. et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* **119**, 6226–6233 (2012).

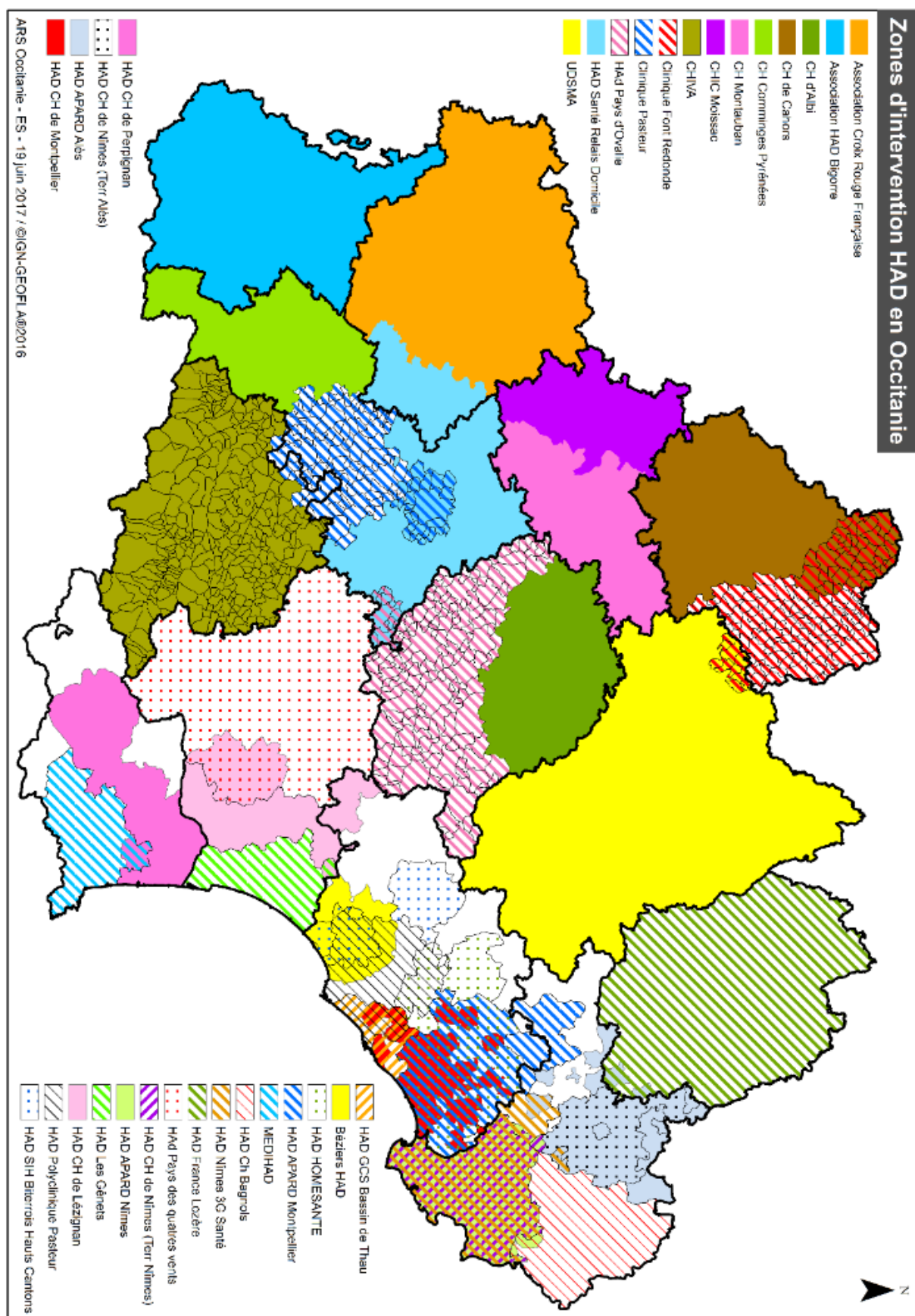
21. Kantarjian, H. et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* **376**, 836–847 (2017).
22. Martinelli, G. et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology* **35**, 1795–1802 (2017).
23. Gökbuget, N. et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. 32
24. Wilke, A. C. & Gökbuget, N. Clinical applications and safety evaluation of the new CD19 specific T-cell engager antibody construct blinatumomab. *Expert Opinion on Drug Safety* **16**, 1191–1202 (2017).
25. Klinger M, Zugmaier G, Naegle V, et al. Pathogenesis-based development of potential mitigation strategies for blinatumomab-associated neurologic events (NEs). *American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2016*; Abstract 1589.
26. Frey, N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Practice & Research Clinical Haematology* **30**, 336–340 (2017).
27. Zhu, M. et al. Blinatumomab, a Bispecific T-cell Engager (BiTE®) for CD-19 Targeted Cancer Immunotherapy: Clinical Pharmacology and Its Implications. *Clinical Pharmacokinetics* **55**, 1271–1288 (2016).
28. AMGEN. Résumé des Caractéristiques du Produit - BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.
29. Chen, Y. & Xu, Y. Pharmacokinetics of Bispecific Antibody. *Current Pharmacology Reports* **3**, 126–137 (2017).
30. Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière (J.O.2 août 1991).
31. Article L6122-1 du Code de la Santé Publique.
32. Article R6121-4 du Code de la Santé Publique.
33. Article L6122-8 du Code de la Santé Publique.

34. Article D6122-38 du Code de la Santé Publique.
35. Article L6111-1 Code de la Santé Publique.
36. Décret n° 2007-241 du 22 février 2007 relatif à l'intervention des structures d'hospitalisation à domicile dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées (J.O. 24 février 2017).
37. Décret n° 2012-1030 du 6 septembre 2012 relatif à l'intervention des établissements d'hospitalisation à domicile dans les établissements sociaux et médico-sociaux avec hébergement (J.O. 8 septembre 2012).
38. INSTRUCTION N° DGOS/R4/DGCS/3A/2018/136 du 4 juin 2018 relative à l'articulation entre les SSIAD-SPASAD et les établissements d'HAD pour assurer la prise en charge continue du patient à son domicile.
39. CIRCULAIRE N° DH/EO2/2000/295 du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile.
40. Article D6124-306 du Code de la Santé Publique.
41. Article R4127-36 du Code de la Santé Publique.
42. Article R4127-42 du Code de la Santé Publique.
43. CIRCULAIRE N°DHOS/O3/2006/506 du 1er décembre 2006 relative à l'hospitalisation à domicile.
44. Article R5126-44-1 du Code de la Santé Publique.
45. Article R5126-114 du Code de la Santé Publique.
46. Article L5126-2 du Code de la Santé Publique.
47. CIRCULAIRE N°DGOS N° DGOS/PF2/2012/72 du 14 février 2012 relative au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé.
48. Article R5126-9 du Code de la Santé Publique.
49. Article R5126-10 du Code de la Santé Publique.
50. Article R5126-20 du Code de la Santé Publique.
51. Institut National du Cancer. Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie. [cité 16 juin 2008]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>.

52. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 27 Novembre 2017. Disponible sur :
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
53. BRISTOL-MYERS SQUIBB. Résumé des Caractéristique du Produit. SPRYCEL comprimés pelliculés.
54. Incyte Biosciences Distribution . Résumé des Caractéristique du Produit. ICLUSIG comprimés pelliculés.
55. Lilly, M. B. et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. American Journal of Hematology NA-NA (2010). doi:10.1002/ajh.21615
56. Rapport de la cours des comptes sur l'hospitalisation à domicile de décembre 2015.
57. RAPPORT D'ACTIVITE ONCO-OCCITANIE 2017.

Annexe 1 : Cartographie des zones d'interventions des établissements d'HAD de la région

Occitanie



TITLE : USE OF BLINATUMOMAB AT THE CANCER UNIVERSITY INSTITUTE OF TOULOUSE – ONCOPOLE : TREATMENT EFFECTIVENESS AND TOLERANCE, COMPLEX CARE PATHWAY SET UP.

ABSTRACT

Blinatumomab is a bispecific antibody which have shown efficacy for the treatment of relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in several clinical trials conducted to evaluate it. His administration as a 4 week-continuous intravenous infusion required the organization of an health care pathway allowing patient home-based care. This was adapted at the time of AMM as a result of the hospital reserve drug designation assigned to Blinatumomab: the use of homecare institution thus became necessary. A retrospective study was carried out within the IUCT-O dealing with all the 31 patients treated by Blinatumomab as part of clinical trial protocol, ATU and AMM. The primary objective was to describe the use of this treatment, in particular in common clinical practice, in terms of effectiveness with complete remission rates, duration of overall survival and duration of relapsed free survival. The tolerance of this treatment was also evaluated by taking account occurrence of infections, cytokine release syndrome and neurological toxicities. The secondary objective was to describe home-based care and the different issues this causes. Our study showed that the achieved results for our patient population were consistent with those of mains clinical trials TOWER, ALCANTARA and BLAST despite the fact that our population showed pejorative demographic and clinical characteristics compared to those of clinical trials. Regarding the home-based care we noted that the health care pathway set up is complex et there is still health areas where the homecare institution cannot provide the patient care because they don't have the authorization to realize home chemotherapies. A joint work is in progress between the ARS, the IUCT-O and the homecare institution to find a sustainable solution.

KEY WORDS : Acute lymphoblastic leukemia, Blinatumomab, home hospitalisation, care pathway

TITRE et RESUME :

UTILISATION DU BLINATUMOMAB A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE-ONCOPOLE : EFFICACITE ET TOLERANCE DU TRAITEMENT, PARCOURS DE SOINS COMPLEXE MIS EN PLACE

Le Blinatumomab est un anticorps bispécifique qui a montré son intérêt dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde de type B en rechute ou réfractaire au travers des différents essais cliniques menés pour son évaluation. Son administration en perfusion continue pendant 4 semaines a nécessité l'organisation d'un parcours de soins permettant la prise en charge du patient à son domicile. Celui-ci a été adapté au moment de l'obtention de l'AMM du fait du statut réglementaire de médicament de la réserve hospitalière attribué au Blinatumomab : le recours aux établissements d'hospitalisation à domicile devenait alors nécessaire. Une étude rétrospective a été menée au sein de l'IUCT-O portant sur l'ensemble des 31 patients traités par Blinatumomab dans le cadre de protocole d'essai clinique, d'ATU et de l'AMM. L'objectif principal était de décrire l'utilisation de ce traitement, en particulier en pratique clinique courante, en terme d'efficacité avec les taux de rémissions obtenus, les durées de survie globale et les durées de survie sans progression. La tolérance de ce traitement était aussi évaluée en prenant en compte la survenue d'infections, d'un syndrome de relargage cytokinique et d'une toxicité neurologique. L'objectif secondaire était de décrire la prise en charge à domicile et les différentes problématiques que cela engendre. Notre étude a montré que les résultats obtenus pour notre population de patients étaient concordant avec ceux des principaux essais cliniques TOWER, ALCANTARA et BLAST malgré le fait que notre population présentait des caractéristiques démographiques et clinique péjoratives par rapport à celles des essais. Concernant la prise en charge à domicile nous avons pu constater que le parcours de soins mis en place est complexe et qu'il persiste des territoires de santé où les établissements d'HAD ne peuvent pas assurer la prise en charge des patients car ils n'ont pas l'autorisation pour réaliser des chimiothérapies à domicile. Un travail commun est en cours entre l'ARS, l'IUCT-O et les établissements d'HAD afin de trouver une solution pérenne.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Leucémie Aiguë Lymphoïde, Blinatumomab, Hospitalisation à domicile, Parcours de soins

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr GRAND Anaïs