

Vers une énième classification pronostique dans les syndromes myélodysplasiques ?

Julien Colle

Les scores pronostiques sont des outils essentiels pour ajuster les thérapeutiques à la gravité de l'hémopathie. C'est particulièrement vrai dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) [1] où une nouvelle classification a vu le jour : l'IPSS-R (pour *revised international prognostic scoring system*) [2]. Elle accorde un poids important à la cytogénétique, isolant particulièrement le « caryotype complexe » défini par la présence de trois anomalies cytogénétiques ou plus [3]. La présence d'un « caryotype complexe » classe le SMD en pronostic défavorable voir très défavorable, cela sans prendre en compte d'autres facteurs qui reflètent l'hétérogénéité des caryotypes complexes [4].

Dans une étude récemment publiée (1) les auteurs se sont intéressés à la recherche de nouveaux marqueurs pronostiques pour stratifier plus précisément ces patients avec un caryotype complexe. L'étude multicentrique portait sur 359 patients avec un caryotype complexe. Plusieurs caractéristiques ressortent pour les patients avec un caryotype complexe muté TP53 :

– une association moins fréquente à d'autres anomalies moléculaires ainsi qu'un nombre de gènes mutés plus faible. La délétion del(5q), le caryotype monosomal et la présence de cinq anomalies ou plus (caryotype très complexe) y étaient, cependant, plus fréquemment retrouvés.

– un nombre plus important de blastes dans la moelle (9 *versus* 5 %, $p < 0,001$) et un taux de plaquettes plus faible (47×10^9 *versus* $70 \times 10^9/L$, $p = 0,002$).

– une survie inférieure aux caryotypes complexes non mutés TP53.

Le caryotype monosomal, était associé à une survie plus faible, mais cela ne ressortait pas en analyse multivariée. En revanche, la présence d'une mutation TP53 a un impact négatif sur la survie, même pour les IPSS-R très défavorables, et cet impact dépend de la fréquence de variation allélique (FVA). Une FVA $> 0,4$ est associée à une survie plus faible.

En analyse multivariée, la présence d'une mutation TP53 (HR 2,67) est le facteur pronostique le plus robuste, suivi par les mutations de *SF3B1*, *NRAS*, les anomalies du 3q, du 9 et la monosomie 7. La mutation *SF3B1* considérée comme favorable apparaîtrait défavorable dans ce contexte de

caryotype complexe. La mutation *NRAS* reste de *mauvais* pronostic. Les seuls facteurs biologiques indépendants sont le pourcentage de blastes médullaires et le taux d'hémoglobine.

Il existe des biais importants dans cette étude rétrospective, qui a tout de même l'intérêt de souligner la pertinence de l'étude systématique du statut mutationnel de TP 53. Ainsi l'étude mutationnelle de TP53 serait le marqueur le plus pertinent pour stratifier les patients ayant un caryotype complexe mais devrait être étendue à tous, notamment avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées. . .]

Références

- [1] Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2014 ; 99 : 956-64.
- [2] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; 89 : 2079-88.
- [3] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 ; 120 : 2454-65.
- [4] Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1963-70.

Donneur haplo-identique, alternative dans l'allogreffe ?

Clémence Mediavilla

En cas d'allogreffe, un donneur géno-identique est toujours recherché en première intention. Cependant, seulement 30 % des patients peuvent bénéficier de ce type de greffe [1]. Les greffes phéno-identiques représentent la première

alternative, mais les donneurs de registres peuvent être difficiles à trouver selon les ethnies (20-80 %) [1]. De plus, le recrutement du donneur de registre demande un délai parfois incompatible avec l'urgence de la greffe. L'allogreffe haplo-identique est une alternative plus récente montrant des résultats intéressants

[2]. L'équipe marseillaise avait déjà rapporté en 2016 [3] des résultats similaires entre greffes haplo-identiques, phéno-identiques ou géno-identiques chez les plus de 55 ans. Le but de cette nouvelle étude était cette fois de comparer les résultats entre greffes haplo-identiques et phéno-identiques chez les moins de 60 ans [4].

Dans cette étude, tous les patients de moins de 60 ans ayant reçu une allogreffe phéno-identique (groupe UD) 10/10 ou 9/10 et tous les patients ayant reçu une greffe haplo-identique (groupe HRD) étaient inclus. Les conditionnements du groupe HRD comprenaient :

– Flu-Cy-TBI2 : cyclophosphamide (Cy) 29 mg/kg + fludarabine (Flu) 150 mg/m² + irradiation corps entier (TBI) 2 Gy,

– ou Cy-Flu-Bu : Cy 29 mg/kg + Flu 120-160 mg/m² + busulfan (Bu) 260-520 mg/m²,

– ou TT-Flu-Bu : thiotépa (TT) 5-10 mg/kg.

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) comportait du cyclophosphamide postgreffe (PT-Cy) 50 mg/kg à J3, J4 ; la cyclosporine et du mycophénolate mofétil (MMF) à partir de J5. Les conditionnements du groupe UD comportaient FB2, FB3 ou FB4 (Flu 150 mg/m² + Bu 260-520 mg/m²). La prophylaxie de la GVHD comportait du sérum antilymphocytaire (ATG) 5 mg/kg dose totale, la cyclosporine seule en cas de greffe 10/10 et du MMF pour les greffes 9/10.

Deux cent neuf patients étaient inclus : 128 dans le groupe UD et quatre-vingt-un dans le groupe HRD. La médiane d'âge était de 50 ans (19-60) ans. Les groupes n'étaient pas comparables (notamment sur la source du greffon et l'intensité du conditionnement). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 1**. Les patients du groupe HRD n'avaient pas de donneur phéno-identique (n = 63) ou un donneur phéno-identique indisponible (n = 15) ou le délai pour recruter le donneur phéno-identique était trop long (n = 3). Dans le groupe UD, quatre-vingt-dix-huit patients ont reçu une greffe 10/10 et trente une greffe 9/10. Le temps de médian de suivi était de vingt-sept mois (6-69) pour le

Tableau 1

Caractéristiques des patients		
	Groupe HRD n (%)	Groupe UD n (%)
Age	50 (19-60)	49 (19-60)
Hémopathies		
– Myéloïdes	30 (37 %)	63 (49 %)
– Lymphoïdes	51 (63 %)	65 (51 %)
Rémission complète	55 (68 %)	101 (79 %)
Disease risk Index		
Faible	10 (12 %)	11 (9 %)
Intermédiaire	54 (67 %)	97 (76 %)
Elevé/très élevé	17 (21 %)	20 (15 %)
Conditionnement		
Myéloablatif	14 (17 %)	48 (38 %)
Prélèvement par aphérèse	59 (73%)	122 (95%)

groupe UD et de trente-huit (9-69) pour le groupe HRD.

Il y avait plus de GVHD dans le groupe UD (**figure 1**). En effet, l'incidence cumulative de GVHD aiguë (aGVHD) à J100 était significativement plus élevée dans le groupe UD (grades 2-4 : 45 *versus* 19 %, $p < 0,001$, grade 3-4 : 17 *versus* 2 %, $p = 0,003$). L'incidence de GVHD chronique (cGVHD) à deux ans était également plus élevée dans le groupe UD (tous grades : 31 % *versus* 17 % $p = 0,04$; modéré et sévère 20 *versus* 2 % $p < 0,001$).

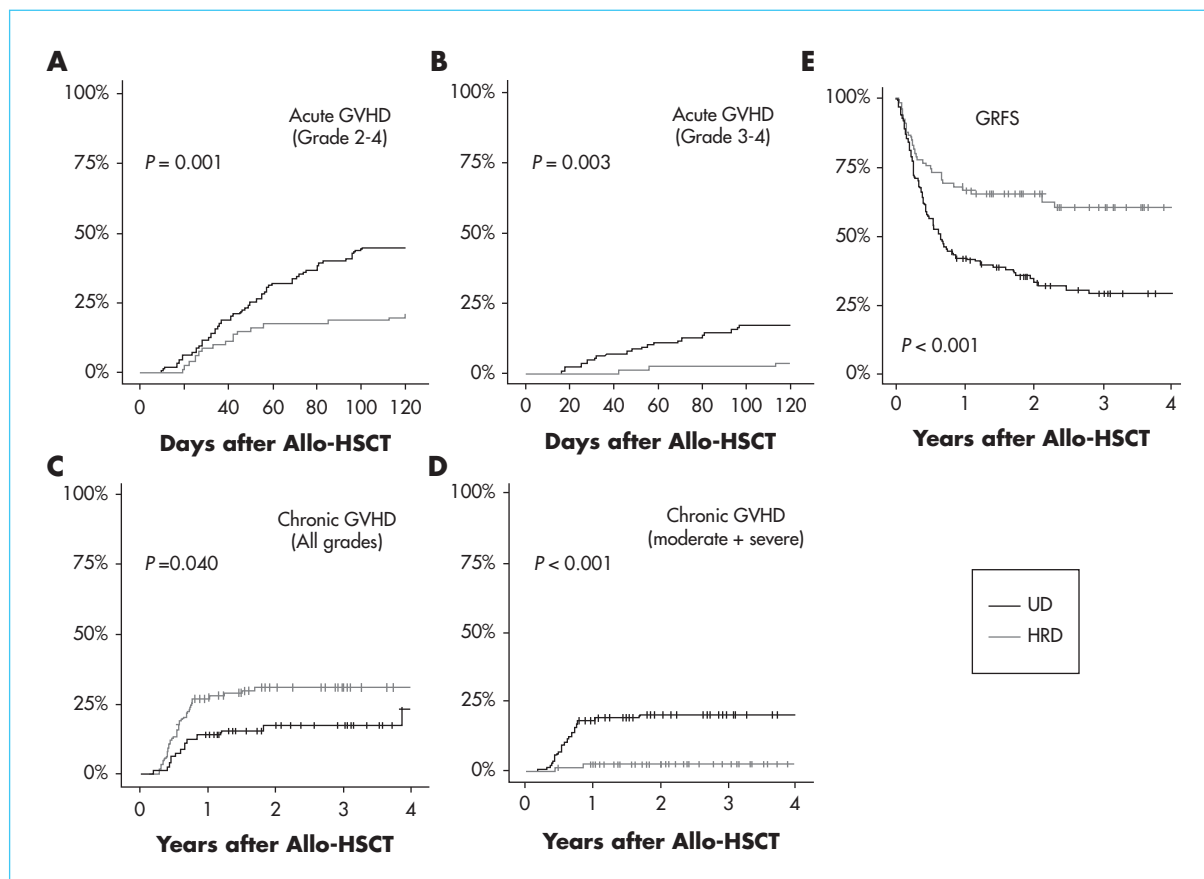
L'incidence cumulative de GVHD était la même dans le groupe UD entre compatibilité 9/10 et 10/10 (J100 grades 2-4 aGVHD : 37 *versus* 47 %, $p = 0,29$; tout grade cGVHD à deux ans : 22 *versus* 34 %, $p = 0,224$). Parmi les patients ne recevant pas de greffes myéloablatives, il y avait significativement plus de aGVHD (incidence cumulée à J100 : grades 2-4, 44 *versus* 19 %, $p = 0,008$; grades 3-4, 14 *versus* 3 %, $p = 0,050$) et chronique (incidence cumu-

lée à deux ans, tout grade : 27 *versus* 16 %, $p = 0,008$; modérée ou sévère, 21 *versus* 3 %, $p = 0,002$). Dans le sous-groupe de patients recevant un conditionnement myélo-ablatif, il y avait une tendance à une augmentation de l'incidence cumulée de GVHD grades 3-4 mais les résultats n'étaient pas significatifs ($p = 0,052$). L'intensité du conditionnement et la source du greffon n'étaient pas significativement corrélées avec l'apparition de GVHD.

L'incidence cumulée de rechute (CIR) était similaire dans les deux groupes (CIR à deux ans 24 % dans le groupe UD et 14 % dans le groupe HRD ; $p = 0,176$), même dans les sous-groupes selon la pathologie et le DRI. L'incidence cumulative de mortalité non liée à la rechute (NRM) était également similaire (25 % dans le groupe UD, 16 % dans le groupe HRD ($p = 0,118$)).

La survie sans progression (PFS) à deux ans était meilleure dans le groupe HRD (69 *versus* 51 %, $p = 0,019$), sans différence significa-

FIGURE 1



Incidence cumulée de GVHD et GRFS.

tive sur la survie globale (72 % groupe HRD *versus* 62 % groupe UD, $p = 0,090$).

La GRFS (marqueur composite de survie sans rechute et sans GVH) à deux ans était meilleure dans le groupe HRD (64 *versus* 35 %, $p < 0,001$) (figure 1).

L'analyse multivariée retrouvait un risque de GVHD inférieur dans le groupe HRD (grades 2-4 aGVHD, $p = 0,003$; grades 3-4, $p = 0,017$; tous grades cGVHD, $p = 0,012$; modérée ou sévère, $p = 0,004$). De plus, la PFS et la GRFS étaient significativement meilleures dans le groupe HRD (PFS, HR = 0,61, $p = 0,046$; GRFS, HR = 0,47, $p = 0,001$).

Pour limiter les biais d'interprétation liés aux différences entre les groupes, les auteurs ont fait une analyse

appariée basée sur le statut de la maladie à la greffe, l'âge, le DRI, la maladie et le conditionnement, en excluant les donneurs 9/10. Le risque de GVHD était inférieur dans le groupe HRD en analyse univariée et multivariée (grades 2-4 aGVHD, HR = 0,41, $p = 0,004$; grades 3-4 cGVHD, HR = 0,26, $p = 0,048$; tous grades cGVHD, HR = 0,35, $p = 0,0003$; modéré ou sévère cGVHD, HR = 0,11, $p = 0,003$) ainsi qu'une meilleure GRFS (HR = 0,54, $p = 0,010$) sans différence sur la CIR, la NRM, la PFS et l'OS.

La greffe HRD s'est révélée être, ces dernières années, une alternative intéressante aux greffes géno-identiques, avec de faibles taux de GVHD liés à l'utilisation d'endoxan post-greffe. Dans cette étude, les taux de GVHD dans le groupe HRD sont faibles (2 %

de grades 3-4 à J100 et 2 % de cGVHD modérée ou sévère à deux ans) sans augmentation sur la rechute. La GRFS était meilleure dans le groupe HRD. Cependant, comme souvent dans les études rétrospectives, on retrouve des différences de caractéristiques entre les deux groupes (notamment la source des cellules) c'est pourquoi des études prospectives sont nécessaires afin de valider ces résultats.]

Références

- [1] Gragert L, Eapen M, Williams E, *et al.* HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 339-48.
- [2] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation

cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 641-50.

[3] Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, et al. Haploidentical T cell-replete transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for patients in or above the sixth decade of age compared with

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an human leukocyte antigen matched related or unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 ; 22 : 119-24.

[4] Pagliardini T, Harbi S, Fürst S, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based

haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. *Bone Marrow Transplant* 2019 ; 54 : 1067-76.

Utilisation du daratumumab en première ligne thérapeutique chez les patients atteints de myélome non éligibles à un traitement intensif : résultats de l'étude MAIA

Anne Calleja
Valentine Richez-Olivier

L'association lénalidomide-dexaméthasone (len-dex) est devenue, depuis les résultats de l'étude FIRST, le standard de traitement des patients atteints de myélome multiple en première ligne thérapeutique et non éligibles à un traitement intensif avec autogreffe [1]. Dès la première rechute, le daratumumab, anticorps monoclonal ciblant le CD38, a prouvé son efficacité en monothérapie ou en association avec des molécules comme le bortézomib ou encore le lénalidomide [2, 3]. L'essai ALCYONE a également prouvé l'efficacité du daratumumab en association avec une combinaison de type VMP dès la première ligne de traitement [4]. Dans la *New England Journal of Medicine* qui vient de paraître, les auteurs rapportent les résultats de l'étude de phase III nommée MAIA, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'association len-dex avec ou sans daratumumab chez des patients atteints de myélome en première ligne de traitement et non éligibles à un traitement intensif [5]. Sept cent trente-sept (737) patients, d'âge médian 73 ans, avec un myélome nouvellement diagnostiqué, contre-indiqués à l'autogreffe étaient inclus et randomisés dans cette étude. Les patients inclus dans le bras contrôle recevaient du Len 25 mg/j (J1-21 sur des cycles de vingt-huit jours) et de la Dex 40 mg (J1, J8, J15 et J22) jusqu'à

progression. Les patients randomisés dans le bras daratumumab recevaient la combinaison Len-Dex et du daratumumab (16 mg/kg) de façon hebdomadaire (cycles 1-2), de façon bimensuelle (cycles 3-6) puis mensuellement jusqu'à progression. La durée de traitement et le nombre de cycles médians étaient similaires dans les deux bras, avec 25,3 mois et vingt-sept cycles pour le bras daratumumab et 21,3 mois et vingt-deux cycles pour le bras contrôle. L'objectif principal de l'étude a été atteint, avec une survie sans progression à trente mois de 71 % dans le bras daratumumab contre 56 % dans le bras contrôle (HR = 0,56). Avec un suivi médian de vingt-huit mois, la survie sans progression médiane n'était pas atteinte dans le bras daratumumab contre 31,9 mois dans le bras contrôle. Le taux de réponse globale était de 92,9 % dans le bras daratumumab (avec 47,6 % de réponse complète) contre 81,3 % de réponse globale dans le bras contrôle (avec 24,9 % de RC).

Au moment de l'analyse intermédiaire, 118 patients du bras daratumumab et 207 patients du bras contrôle ont arrêté le traitement sur excès de toxicité ou progression de la maladie. L'association avec le daratumumab était associée à plus de neutropénies (50 % versus 35,3 %) et donc d'infections (32 % versus 23 %) de grade 3-4. Cependant dans le bras daratumumab, seulement 7 % des arrêts étaient liés à un effet secondaire.

Chez les patients avec un myélome nouvellement diagnostiqué non éligibles à un traitement intensif, l'ajout du daratumumab au traitement de référence (Len-Dex) améliore significativement la survie sans progression, le taux de réponse (avec deux fois plus de réponse complète) mais également la profondeur de la réponse (avec trois fois plus de MRD négative), avec un profit de tolérance acceptable. Avec les résultats de l'essai CASSIOPEIA chez les sujets jeunes et ceux des essais ALCYONE et MAIA pour les sujets âgés, l'ajout d'un anticorps monoclonal semble prendre sa place dans la stratégie thérapeutique de première ligne des patients atteints de myélome quelques soit leur âge et comorbidités.]

Références

- [1] Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 131 : 301-10.
- [2] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1319-31.
- [3] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 754-66.
- [4] Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 518-28.
- [5] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 21-2115