

sur sept. Le diagnostic consistait en trois LMC atypiques, deux leucémies à éosinophiles, un cas frontière MDS/MPN-U. La cytogénétique montrait une t(9;12)(q34;p13) simple dans quatre cas, une insertion du 9 dans le 12 dans un cas, un caryotype complexe dans trois cas et un caryotype normal ; dans tous les cas, la fusion *ETV6-ABL1* a été détectée par FISH ou par RT-PCR. Après une préphase de traitement par hydroxyurée (n = 5), cytarabine et hydroxyurée (n = 1) ou chimiothérapie intensive, les patients ont reçu un ITK : imatinib (n = 5), nilotinib (n = 3) ou dasatinib (n = 1). Trois des cinq patients traités par imatinib en première ligne ont obtenu une réponse hématologique rapide mais perdue aussi rapidement pour deux d'entre eux en cinq et neuf mois respectivement. Cinq patients ont reçu un ITK de deuxième génération en deuxième ligne. Après une

médiane de 23 mois (3-60 mois) depuis le diagnostic, cinq patients sur neuf sont en réponse cytogénétique complète ou en RMC (deux sous nilotinib, deux sous dasatinib et un après allogreffe de CSH). Deux patients sont décédés : l'un a développé un sarcome granulocyttaire, a été allogreffé après radiothérapie et est décédé d'une réaction du greffon contre l'hôte en RMC ; un autre, présentant un lymphome lymphoblastique T avec hyperéosinophilie résistant à l'imatinib, au nilotinib puis au dasatinib, est décédée après 23 mois de traitement. Les données de la littérature permettent d'identifier 14 cas bien documentés répondeurs aux ITK. Cependant, les réponses à l'imatinib sont limitées dans le temps et la plupart des cas nécessitent un switch vers un ITK de seconde génération ou une allogreffe. De plus, la réponse aux ITK est d'autant meilleure que le malade est en PC au diagnostic. Ces

résultats montrent que la réponse aux ITK de deuxième génération peut guider le clinicien pour une indication éventuelle d'allogreffe en deuxième intention en cas de résistance et incite à chercher des mutations du domaine *ABL1* afin de guider le choix de l'ITK le mieux adapté.

Malgré la publication d'environ 70 cas dans la littérature, les auteurs s'étonnent que les hémopathies myéloïdes avec fusion *ETV6-ABL1* ne soient pas incluses dans le groupe des « néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophiles et remaniement de tyrosine kinase » de l'OMS.]

Références

- [1] Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017 ; 129 : 704-14.
- [2] Schwaab J, Nauman N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCML-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. *Am J Hematol* 2020 ; 95 : 824-33.

Avancées thérapeutiques dans les syndromes myélodysplasiques : quel traitement pour les bas risques en 2020 ? [1]

Laly Nsiala
Jose Miguel Torregrosa Diaz

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe très hétérogène de pathologies clonales de la moelle osseuse, caractérisées par une maturation hématopoïétique dysfonctionnelle, aboutissant à des cytopénies périphériques et à un risque variable d'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Une estimation de ce risque de transformation peut être obtenu en considérant le nombre de cytopénies présentes, le pourcentage de blastes et les anomalies cytogénétiques, ainsi que d'autres facteurs non pris en compte dans les scores pronostiques mais qui se sont révélés aussi essentiels (*i.e.* comorbidités, lactate déshydrogénase [LDH], bilan mutationnel, etc.). Le score IPSS (pour *international prognostic scoring*

system), et surtout sa forme révisée, l'IPSS-R, permet de stratifier les patients en cinq catégories, les patients présentant un score inférieur ou égal à 3,5 (risque très faible, faible et quelques cas de risque intermédiaire) étant considéré à « bas risque » – tous les autres étant à « haut risque ». Si les patients à haut risque nécessitent des thérapeutiques actives pour retarder ou empêcher l'évolution en LAM, la survie globale chez les bas risques dépend essentiellement des complications liées aux cytopénies : l'anémie étant la plus fréquente (80-90 % des cas au diagnostic), responsable de complications directes, liées par exemple à l'endommagement myocardique, et indirectes, liées aux polytransfusions de ces patients souvent âgés et porteurs des comorbidités. L'objectif est donc

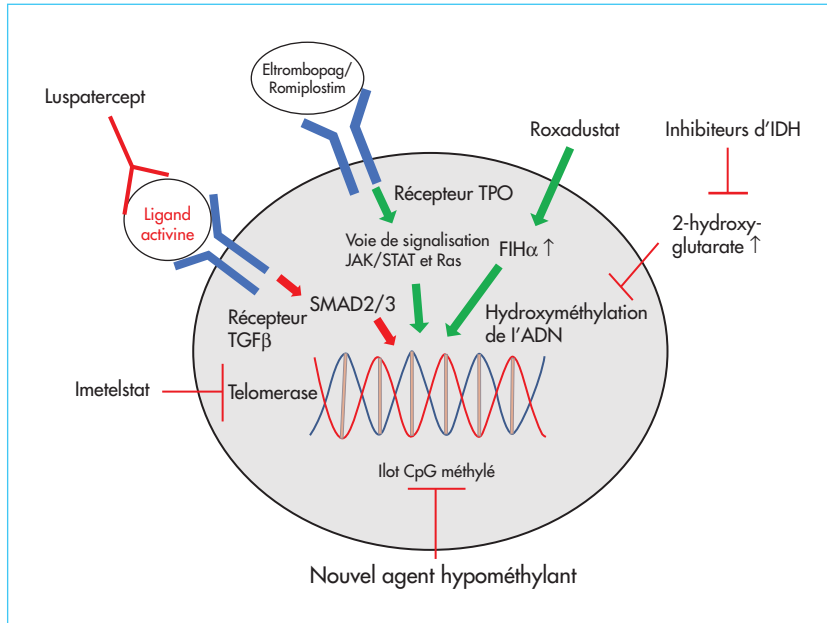
le maintien d'une qualité de vie optimale, en réduisant les symptômes liés à l'anémie et les besoins transfusionnels.

Traitement validé dans les syndromes myélodysplasiques

À l'heure actuelle, pour les patients présentant un SMD à bas risque, peu de traitements sont validés. À l'exception des patients présentant une délétion du chromosome 5q chez qui le lénalidomide a démontré son efficacité sur l'anémie, l'érythropoïétine (EPO) reste le traitement de première intention, avec une efficacité plus marquée chez les patients présentant un taux sérique d'EPO < 200 UI/L. En cas d'échec, il n'y a pas de consensus. L'ajout du lénalidomide peut être une option, mais seulement chez un discret pourcen-



FIGURE 1



Nouveaux agents l'étude dans les SMD bas risque (modifiée d'après Bewersdorf *et al.* 2020).

tage de patients, ainsi que du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) en association à l'EPO, mais ce dernier plutôt chez les porteurs de sidéroblastes en couronne, avec des données contradictoires. Des traitements immunosuppresseurs, comme la ciclosporine ou le sérum antilymphocytaire, peuvent également être instaurés avec une efficacité plus marquée dans une sous-catégorie très restreinte de patients (HLA-DR15⁺, clone HPN, caryotype normal, IPSS-R de faible risque et peu ou très peu transfusés). En dehors de ces traitements, aucune thérapeutique n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce domaine depuis presque 15 ans. Pour autant, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques reste très active...

Nouvelles options thérapeutiques (figure 1) Luspatercept [2]

L'érythropoïèse est en partie régulée par la voie de signalisation des facteurs de croissance transformants

β (TGF- β) dont la suractivation est associée à une surproduction de SMAD2 et 3, protéines jouant un rôle dans l'inhibition de l'érythropoïèse tardive. Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui, via sa liaison au récepteur TGF- β , stimule les phases tardives de l'érythropoïèse par la voie des SMAD. Son efficacité a été démontrée, à la posologie de 1,0 mg/kg toutes les trois semaines par voie sous-cutanée, sur la réduction de la fréquence transfusionnelle, spécifiquement chez les patients atteints de SMD avec sidéroblastes en couronnes (SMD-SC). Dans l'essai de phase III MEDALIST, 229 patients atteints de SMD-SC (SC \geq 15 % ou mutation *SF3B1* [pour *splicing factor 3b, subunit 1*] \geq 5 %), dépendants de transfusions et réfractaires ou non éligibles à l'EPO, ont été randomisés en 2:1, pour recevoir soit luspatercept, soit un placebo. Une indépendance transfusionnelle a été obtenue chez 38 % des patients (*versus* 13 % dans le bras placebo, $p < 0,0001$) avec une durée médiane de réponse de 30,6 semaines et ce, indépendamment de l'âge, du score IPSS ou du

taux d'EPO sérique. Une étude internationale de phase III, COMMANDS (NCT03682536), est en cours pour comparer son efficacité à celle du traitement standard en première ligne, l'EPO.

Roxadustat [3]

Le facteur induit par l'hypoxie (FIH) est une protéine agissant comme facteur de transcription d'EPO. En situation de normoxie, elle est rapidement détruite par hydroxylation par l'enzyme FIH-prolyl-hydroxylase. Le roxadustat agit en inhibant la FIH-prolyl-hydroxylase et permet ainsi, en augmentant le taux de FIH actif, d'augmenter la synthèse endogène d'EPO. Les résultats préliminaires de la phase d'escalade de dose sont plutôt encourageants. Sur 24 patients inclus, neuf (38 %) ont obtenu une indépendance transfusionnelle et 14 (56 %) une réduction de plus de 50 % de leurs besoins transfusionnels. Une étude de phase III (NCT03263091) comparant le roxadustat à la posologie de 2,5 mg/kg par voie orale à un placebo est en cours.

Imételstat [4]

Les télomères sont des fragments d'ADN situés à l'extrémité des chromosomes dont le rôle est d'assurer la conservation du patrimoine génomique lors de chaque mitose. Des dysfonctions de l'activité des télomérases sont responsables d'anomalies de l'hématopoïèse. L'imételstat est un inhibiteur des télomérases dont l'efficacité sur le rendement transfusionnel a été démontrée dans la phase II de l'étude IMerge. Dans cette étude, 38 patients présentant un SMD de bas risque, réfractaire à l'EPO (ou avec un seuil d'EPO > 500 mUI/mL), naïfs au lénalidomide et aux hypométhylants et porteurs d'une dépendance transfusionnelle, ont été inclus pour recevoir l'imételstat à la dose de 7,5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les quatre semaines. Au total, 42 % des

patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle à huit semaines, avec une durée médiane de réponse de 86 semaines. Le profil d'effets secondaires reste plus que raisonnable. La phase III de cette étude (NCT02598661) est actuellement ouverte aux inclusions.

Agents agonistes de la thrombopoïétine

La thrombocytopénie est présente chez la moitié des patients atteints de SMD au diagnostic. Le mécanisme est mixte, lié à la fois à une diminution de la production de thrombopoïétine (TPO), du fait de la dysmégacaryopoïèse, et à une augmentation de la destruction périphérique. Les deux agonistes de la TPO (eltrombopag et romiplostim) ont été testés dans ce contexte et ont démontré des réponses plaquettaires dans des études à un seul bras ou contre placebo, surtout chez les patients peu transfusés en plaquettes et avec un taux bas de TPO. La sécurité de ces médicaments a été un souci majeur dans les essais, avec le risque d'augmentation du pourcentage de blastes *in vitro* et donc le

risque potentiel d'évolution en LAM. Ce risque s'est avéré transitoire dans les études avec un suivi à cinq ans et dans les méta-analyses faites par la suite, mais ce sont des données à prendre avec précaution du fait du biais de sélection présent.

Autres molécules en développement

D'autres thérapeutiques déjà utilisées dans les LAM ou les SMD haut risque pourraient avoir un intérêt dans le traitement des SMD bas risque comme le CC-486, une forme orale de l'azacitine, ou l'ivosidénib et l'éna-sidénib, respectivement inhibiteurs des isocitrate déshydrogénases 1 (IDH1) et 2. L'apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) pourrait permettre le développement de thérapies ciblées et ainsi de proposer un traitement à la carte. À l'heure actuelle il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'un bilan mutationnel systématique pour les patients atteints d'un SMD, même si certaines données plaident en faveur de cette approche, comme les preuves d'une meilleure réponse aux agents

hypométhylants chez les porteurs de mutations en *DNMT3A* ou *TET2*, ou l'absence de réponse durable chez les patients porteurs de quatre mutations, au moins, de l'*ASXL1* (pour *additional sex combs-like 1*). Il est important de rappeler que le but, dans cette population n'est pas fondamentalement de modifier la physiopathologie de la maladie, mais plutôt d'agir sur son retentissement.]

Références

[1] Bewersdorf JP, Zeiden AM. Evolving therapies for lower-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2020 ; 99 : 677-92.

[2] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 140-51.

[3] Henry DH, Glaspy J, Harrup P, et al. Roxadustat (FG4592 ; ASP1517 ; AZD9941) in the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndrome (LR-MDS) and low red blood cell (RBC) transfusion burden (LTB). *Blood* 2019 ; 134 (S1) : 843.

[4] Fenaux P, Steensma D, Van Eygen K et al. Treatment with imetelstat provides durable transfusion independence (TI) in heavily transfused non-del(5q) lower risk MDS (LR-MDS) relapsed/refractory (R/R) to erythropoiesis stimulating agents (ESAs) EHA library. 2019; 267420 ; S837.

Infections fongiques invasives chez les patients traités par hypométhylants pour leucémie aiguë myéloblastique ou syndrome myélodysplasique : un risque à ne pas négliger

Jean Lemoine

Les infections fongiques invasives (IFI) sont responsables d'une morbidité surajoutée chez les patients traités pour une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD). Le diagnostic de ces IFI a été harmonisé par la publication des critères de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et du Mycoses Study Group (MSG), parus en 2008 et révisés en 2019 [1]. Ces critères hiérarchisent les diag-

nostics en IFI *prouvées, probables* ou *possibles* selon le trépied : *données concernant l'hôte, données cliniques* et *données mycologiques*. Le diagnostic d'IFI *prouvée* peut être établi indépendamment du terrain mais nécessite une preuve mycologique avec prélèvement d'un matériel physiologiquement stérile (*e.g.*, biopsie pulmonaire), condition rarement rencontrée en pratique. Les diagnostics d'IFI *probable* ou *possible* nécessitent quant à eux que le patient soit immunodéprimé (*e.g.*, neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$, > 10 jours) et de

données cliniques compatibles avec une IFI (*e.g.*, images pulmonaires à la tomographie). Les IFI *probables* sont appuyées par des arguments mycologiques, moins spécifiques que pour les IFI *prouvées*, alors que l'on conclut par défaut à une IFI *possible* en l'absence d'arguments mycologiques.

Cette étude rétrospective récemment publiée dans l'*American Journal of Hematology*, avait pour objectifs d'établir l'incidence des IFI chez les patients traités par agents hypométhylants pour une LAM ou un SMD,