

**VOL 1
NUMÉRO 3
2022**

**ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME
FOLLICULAIRE, AU-DELÀ DE LA
CHIMIOTHÉRAPIE**

Robert Kridel, MD

**L'ÉVOLUTION DE L'APPROCHE THÉRAPEUTIQUE
POUR LES SMD À RISQUE ÉLEVÉ**

Mohamed Elemery, MD, MSc, PhD

**STRATÉGIES DE TRAITEMENT EN ÉVOLUTION
DANS LE LYMPHOME T PÉRIPHÉRIQUE**

Anca Prica MD, MSc

**HÉMOPATHIES MALIGNES HÉRÉDITAIRES :
UNE PERSPECTIVE CANADIENNE**

Amy M. Trottier, MD

**LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : QUI
DEVRAIT BÉNÉFICIER D'UNE TENTATIVE
D'ARRÊT DES TRAITEMENTS ET COMMENT?**

Sarit Assouline, MDCM, MSc

Actualité hémalogique au Canada est publiée 3 fois par année en version anglaise et française.

Composition du Comité de rédaction de 2022 :

PETER ANGLIN, MD

LAURIE H. SEHN, MD

JULIE STAKIW, MD

DARRELL WHITE, MD

Le contenu de l'Actualité hémalogique au Canada donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat. Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-ofcertification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro de l'Actualité hémalogique au Canada, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

COMITÉ DE RÉDACTION



PETER ANGLIN
MD, FRCPC, MBA

Médecin responsable
du Stronach Regional Cancer Centre et
du Programme de cancérologie régional du
Central LHIN



LAURIE H. SEHN
MD, MPH

Présidente du Lymphoma Tumour Group,
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer,
Professeure clinique de médecine,
Département de l'oncologie médicale,
Université de la Colombie-Britannique



JULIE STAKIW
MD, FRCPC

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et
d'oncologie, Université de la Saskatchewan



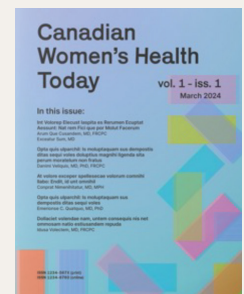
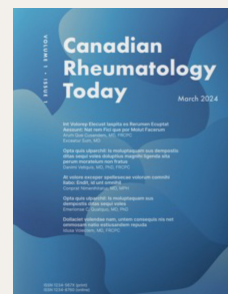
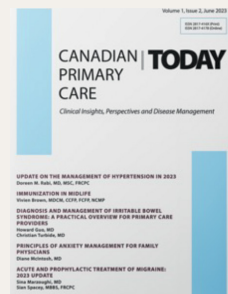
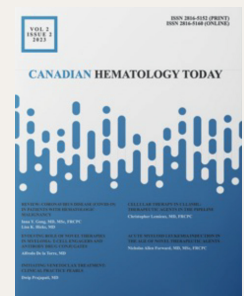
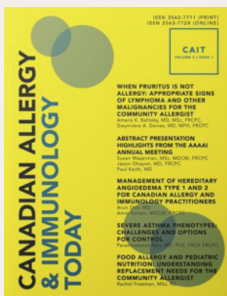
DARRELL WHITE
MD, MSC, FRCPC, FACP

Professeur de médecine,
Doyen associé principal,
Faculté de médecine, Université Dalhousie



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chère communauté canadienne de l'hématologie,

Nous sommes impatients de vous voir tous à La Nouvelle-Orléans pour l'ASH 2022! L'année inaugurale de cette revue a été formidable. Merci à tous nos auteurs, à nos partenaires publicitaires, et surtout, à nos lecteurs qui nous ont fait part de leurs commentaires et de leurs encouragements quant à la qualité de la revue et à son rôle dans la diffusion des connaissances pratiques sur l'approche canadienne des maladies hématologiques.

Le présent numéro met en lumière des sujets fascinants abordés par nos auteurs, notamment une perspective canadienne sur qui devrait bénéficier d'une tentative d'arrêt des traitements et comment, ainsi qu'une merveilleuse revue sur les thérapies émergentes pour le traitement du lymphome T périphérique (LTP). Ce numéro renferme également un article sur les hémopathies malignes héréditaires, l'évolution de l'approche thérapeutique des SMD à risque élevé et la prise en charge du lymphome folliculaire au-delà de la chimiothérapie.

Nous espérons que vous trouverez ces articles instructifs et nous vous remercions de votre fidèle lectorat. N'hésitez pas à partager avec vos collègues notre lien d'inscription sur le site canadianhematologytoday.com afin qu'ils puissent, eux aussi, s'abonner aux prochains numéros!

Et bien sûr, à cette période de l'année, nous voulons profiter de l'occasion pour vous souhaiter à tous, ainsi qu'à vos familles, de merveilleuses et paisibles fêtes.

Soyez prudents et rendez-vous en 2023!

Sincères salutations,



Peter Anglin, MD



Laurie H. Sehn, MD



Julie Stakiw, MD



Darrell White, MD

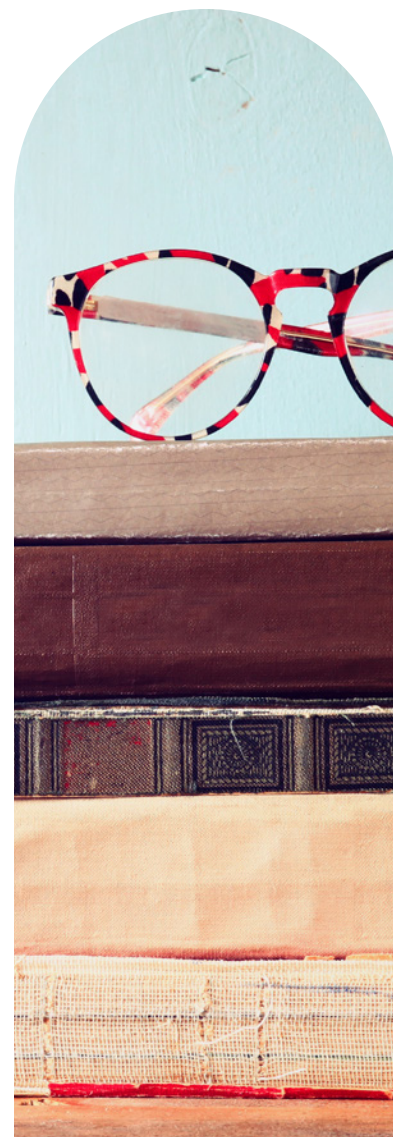




TABLE DES MATIÈRES

LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE, AU-DELÀ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE	07
Robert Kridel, MD	

HÉMOPATHIES MALIGNES HÉRÉDITAIRES : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE	11
Amy M. Trottier, MD	

L'ÉVOLUTION DE L'APPROCHE THÉRAPEUTIQUE POUR LES SMD À RISQUE ÉLEVÉ	16
Mohamed Elemery, MD, MSc, PhD	

LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : QUI DEVRAIT BÉNÉFICIER D'UNE TENTATIVE D'ARRÊT DES TRAITEMENTS ET COMMENT?	21
Sarit Assouline, MDCM, MSc	

STRATÉGIES DE TRAITEMENT EN ÉVOLUTION DANS LE LYMPHOME T PÉRIPHÉRIQUE	25
Anca Prica, MD, MSc	

7 À PROPOS DE L'AUTEUR



Robert Kridel, MD

Le Dr Kridel est spécialiste du lymphome au Princess Margaret Cancer Centre de Toronto, après avoir effectué sa formation médicale en Europe (Suisse) et au Canada (Vancouver). Ses recherches se concentrent sur la délimitation de populations distinctes de patients grâce à un profilage génomique intégral des biopsies des tumeurs. Le but est d'identifier les vulnérabilités qui conduiront à des approches thérapeutiques adaptées à la biologie. De plus, son groupe de recherche explore les moyens de surmonter la résistance aux traitements par des approches génomiques fonctionnelles.

LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE, AU-DELÀ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Le lymphome folliculaire (LF) est le lymphome indolent le plus fréquent. On estime qu'environ 2000 Canadiens reçoivent chaque année un nouveau diagnostic de LF; mais, il s'agit d'une sous-estimation du fardeau de la maladie en raison de la nature indolente du LF. En effet, l'espérance de vie de la plupart des patients se mesure en décennies, avec une amélioration lente, mais constante des estimations de survie au fil du temps.

Traditionnellement, le LF a été considéré comme une maladie chimiosensible, et au cours des 15 dernières années, les anticorps ciblant l'épitope de surface CD20 sur les lymphocytes B sont devenus un complément indispensable pour induire une rémission de longue durée en première ligne de traitement¹. Les résultats sont favorables pour la plupart des patients. Un suivi à long terme de l'étude de référence PRIMA a montré que la survie médiane sans progression (SSP) était de 10,5 ans chez les patients traités par immunochimiothérapie dans le cadre d'un régime d'induction initial suivi d'un traitement d'entretien par rituximab, contre un peu plus de 4 ans dans le groupe témoin (régime d'induction initial suivi d'une observation)². En ce qui concerne la chimiothérapie de base, la bendamustine s'est établie comme le standard préféré au Canada et elle induit des réponses durables chez la majorité des patients³.

Cet article se concentre sur les patients atteints d'une maladie à forte charge tumorale nécessitant un traitement, par opposition aux patients atteints d'une maladie à un stade limité qui peuvent bénéficier d'une radiothérapie localisée ou aux patients atteints d'une maladie à un stade avancé à faible charge tumorale qui peuvent bénéficier d'une observation ou du rituximab en monothérapie

Raisons pour aller au-delà de la chimiothérapie

La phrase « sans chimiothérapie » (*chemotherapy-free*) a gagné en popularité ces dernières années pour évoquer une nouvelle ère moderne de traitement du LF. Il est important de noter que l'expression « sans chimiothérapie » n'est pas synonyme

d'absence d'effets secondaires, car les nouvelles thérapies peuvent avoir leurs propres effets indésirables. De plus, ces thérapies ne doivent pas être considérées comme « naturelles », étant donné qu'il s'agit soit de sondes chimiques, soit de thérapies immunitaires hautement modifiées qui n'existent pas en tant que telles à l'état naturel.

Il existe de multiples raisons d'aller au-delà de la chimiothérapie. Environ 20 % des patients connaissent une progression précoce après une immunochimiothérapie et présentent un risque accru de mortalité liée au lymphome⁴. En particulier avec les traitements à base de bendamustine, la majorité des événements de progression sont dus à une transformation histologique⁵. Un objectif important avec l'utilisation de nouvelles thérapies est de prévenir la progression et/ou la transformation précoce.

Deuxièmement, le LF a tendance à devenir de moins en moins sensible à la chimiothérapie à chaque récurrence et les lignes directrices de traitement ne sont pas bien définies en cas de rechute⁶.

Troisièmement, la chimiothérapie est indubitablement associée à une toxicité aiguë et à long terme. Par exemple, l'étude GALLIUM a démontré que l'obinutuzumab prolongeait significativement la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité auparavant, par rapport au rituximab (R), lorsqu'il est associé à la cyclophosphamide (C), la doxorubicine, la vincristine (V) et à la prednisone (P; CHOP); au CVP ou à la bendamustine. Cependant, un risque inattendu d'effets indésirables mortels associés à l'utilisation de la bendamustine a été observé; ce qui pourrait refléter une différence dans le profil de risque initial des patients⁷. L'utilisation de la bendamustine et du rituximab est également devenue plus controversée au cours des deux dernières années, car en altérant à la fois les deux immunités, humorale et cellulaire, les patients sont plus à risque d'une COVID-19 sévère⁸.

Finalement, il est important de dire que la chimiothérapie est associée à des complications à long terme, comprenant un risque accru d'événements cardiovasculaires et de cancers secondaires, et plus généralement, de vieillissement prématuré⁹. Par conséquent, il existe des raisons incontestables d'étudier de nouveaux agents thérapeutiques susceptibles d'améliorer les issues des patients atteints de LF. Les résultats de certains essais sur le LF récidivant ou réfractaire (R/R) sont résumés dans le **Tableau 1**.

Chimiothérapies alternatives

Le schéma thérapeutique exempt de chimiothérapie le plus étudié, tant en première ligne qu'en rechute, est l'association de rituximab et de lénalidomide (R2). Ce dernier est un agent ciblé, qui entraîne la dégradation des facteurs de transcription lymphoïdes, *Ikaros* et *Aiolos*¹⁰. En dépit de son mode d'action sélectif au niveau moléculaire, la lénalidomide a des effets pléiotropiques, notamment des effets antitumoraux directs et des effets immunomodulateurs. Une étude déterminante

Agent thérapeutique	Phase	N	TRG	TRC	SSP médiane (mois)
Base d'immunomodulateur					
Lénalidomide + rituximab (R2) vs placebo + rituximab ¹³	III	147 c. 148	80 % c. 55 %	35 % c. 20 %	39 c. 14
Inhibiteur de PI3K					
Idélalisib ¹⁶	II	72	56 %	17 %	11
Duvélisib ¹⁷	II	83	42 %	1 %	10*
Umbralisib ²⁰	IIb	117	45 %	5 %	11
Copanlisib ¹⁸	II	104	59 %	20 %	13 [#]
Copanlisib + rituximab vs placebo + rituximab ¹⁹	III	184 c. 91	85 % c. 54 %	37 % c. 21 %	22 c. 19
Inhibiteur de la BTK					
Ibrutinib ³⁴	II	110	21 %	11 %	5
Épigénétique					
Tazémétostat ²⁴	II	99	69 % (<i>EZH2</i> ^{mut}) 35 % (<i>EZH2</i> ^{ts})	13 % (<i>EZH2</i> ^{mut}) 4 % (<i>EZH2</i> ^{ts})	14 (<i>EZH2</i> ^{mut}) 11 (<i>EZH2</i> ^{ts})
Antagoniste du BCL2					
Vénétoclax ¹⁴	I	29	38 %	14 %	11
Inhibiteurs de la mTOR					
Évérolimus ³⁵	II	23	61 %	non rapporté	7*
Temsirolimus ³⁶	II	39	54 %	26 %	13
Inhibiteur de point de contrôle					
Nivolumab ³⁷	II	92	4%	1 %	2
Anticorps bispécifique					
Mosunétuzumab ²⁸	I	65	69 %	51 %	12*
Glofitamab ²⁹	I	44	71 %	48 %	12
Epcoritamab ³⁰	I	11	82 %	45 %	non rapporté
Odronektamab ³¹	I	40	78 %	63 %	17 ^{&}
Thérapie à cellules CAR-T					
Axicabtagène ciloleucl ³⁸	II	86 ^{\$}	94 %	79 %	non atteinte
Tisagenlecleucl ³⁹	II	94 [^]	86 %	69 %	non atteinte
Bloqueur du CD47					
Magrolimab (précédemment nommé le 5F9) ³³	Ib/II	28	66 %**	24 %**	non rapporté

Tableau 1 : Résultats d'essais cliniques sélectionnés incluant des thérapies novatrices dans le LF R/R

mut, muté; N, nombre; SSP, survie sans progression; TRG, taux de réponse global; TRC, taux réponse complète; ts, type sauvage.

La colonne avec le nombre de patients fait spécifiquement référence aux patients atteints de LF. Il est important de noter que les populations de patients peuvent varier entre les essais et que les comparaisons directes peuvent être trompeuses. Seuls des essais contrôlés peuvent répondre, par comparaison directe, à la question de l'efficacité.

*, ces résultats de SSP incluent les patients atteints de lymphome à petits lymphocytes (LPL) et de lymphome de la zone marginale (LZM); #, ces résultats de SSP incluent les patients atteints de LPL, LZM et de lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström; &, la SSP concerne les patients ayant reçu des doses d'odronextamab de 5 mg ou plus; \$, évaluable pour l'activité (sur 127 patients atteints de LF inscrits); ^, ensemble pour l'efficacité (sur 98 patients inscrits); **, résultats combinés pour 28 patients atteints de LF et 1 patient atteint de LZM.

de phase III (RELEVANCE) a comparé le régime R2 à l'immunochimiothérapie (rituximab et chimiothérapie) chez plus de 1 000 patients¹¹. Bien que cette étude ait été conçue comme une étude de supériorité, les paramètres principaux d'évaluation soit la réponse complète (RC) à 120 semaines et la survie sans progression ont finalement été similaires dans les deux groupes de patients. Les résultats de l'étude ont montré que les taux de réponse complète confirmée ou non confirmée à 120 semaines étaient de 48 % dans le groupe rituximab-lénalidomide et de 53 % dans le groupe rituximab-chimiothérapie ($p = 0,13$). Le taux intermédiaire de survie sans progression à 3 ans, mesuré à la fois par un comité d'examen indépendant et par l'investigateur, était de 77 % et 78 %, respectivement. L'immunochimiothérapie a entraîné un taux plus élevé de neutropénie et de neutropénie fébrile, tandis que le R2 a été associé à un taux plus élevé d'éruptions cutanées. Donc dans l'ensemble, le R2 peut être considéré comme une alternative non supérieure à l'immunochimiothérapie, mais malheureusement, il n'est pas remboursé au Canada.

Une étude de phase II plus récente (GALEN) a étudié la lénalidomide en association avec l'obinutuzumab et a montré que cette association était bien tolérée et efficace chez les patients atteints de LF R/R¹². Bien que l'obinutuzumab puisse être plus efficace que le rituximab pour de nombreux lymphomes indolents, dont le LF, une comparaison directe contre l'obinutuzumab-chimiothérapie est nécessaire pour tirer des conclusions quant à l'efficacité relative d'une association obinutuzumab-lénalidomide.

Le R2 est également un régime utile dans le contexte de la rechute, où il a été étudié en comparaison avec le rituximab en monothérapie, dans une étude de phase III (AUGMENT)¹³. Le R2 s'est avéré supérieur, avec une durée médiane de la réponse de 39,4 mois contre 11,4 mois pour le rituximab en monothérapie. Malheureusement, le R2 n'est généralement pas remboursé au Canada dans le cadre d'une rechute.

Étant donné que la translocation t(14;18), qui entraîne une régulation à la hausse de l'anti-apoptotique BCL2, se retrouve dans ~ 85 % de tous les cas de LF, il est intéressant d'émettre l'hypothèse que la dégradation de BCL2 pourrait avoir des avantages thérapeutiques dans le LF, semblables à ceux observés dans les leucémies chroniques et aiguës. Malheureusement, le taux de réponse au vénétoclax a été plus faible que prévu dans un essai de phase I portant sur 106 patients atteints de LNH récidivant ou réfractaire. Les patients recevaient le vénétoclax une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Seulement 38 % des patients atteints de LF ont obtenu une réponse et la SSP médiane était de 11 mois¹⁴. Dans l'étude CONTRALTO, le traitement exempt de chimiothérapie comprenant le vénétoclax et le rituximab, n'a permis d'obtenir une réponse complète que chez 17 % des patients atteints de LF récidivant/réfractaire, et l'ajout du vénétoclax à la bendamustine et au rituximab a été associé à un taux élevé d'effets indésirables de grades 3 et 4¹⁵. Il est toutefois possible qu'une association judicieuse avec d'autres thérapies ciblées puisse améliorer ces résultats.

Le LF usurpe les voies de signalisation des lymphocytes B normaux et leur inhibition a été étudiée en ciblant par exemple, la voie PI3K à l'aide de l'idélalisib¹⁶, du duvelisib¹⁷, du copanlisib^{18,19} et de l'umbralisib²⁰, avec des taux de réponse compris entre 42 et 59 % et une SSP médiane de 10 à 13 mois²¹. Bien que les profils d'effets

secondaires respectifs de ces agents diffèrent, certains des effets secondaires tels que l'hépatotoxicité, la colite et la pneumonie peuvent être graves, ce qui a freiné l'enthousiasme pour cette classe d'agents. Les cliniciens doivent noter qu'aucune molécule PI3K n'est actuellement remboursée pour le LF au Canada.

Approche pathogénétique de la thérapie

La génétique de base du LF est caractérisée par des mutations dans les modificateurs épigénétiques (c'est-à-dire les enzymes qui catalysent la modification post-traductionnelle des histones) qui entraînent des programmes transcriptionnels anormaux. Historiquement, le LF a été parmi les premiers types de cancer dans lesquels des mutations de modificateurs épigénétiques ont été décrites²². Les mutations affectant l'amplificateur de l'homologue 2 de Zeste (*EZH2*) sont observées dans ~ 20 à 25 % des cas de LF et entraînent un gain de fonction de son activité méthyltransférase²³. Conséquemment, le *EZH2* a rapidement émergé comme cible pour une inhibition pharmacologique.

Les données disponibles les plus solides concernent le traitement par le tazémétostat avec des taux de réponse de 69 % et 35 %, et une SSP médiane de 13,8 mois contre 11,1 mois dans les LF *EZH2*-mutés et les LF *EZH2*-type sauvage, respectivement²⁴. Bien que les résultats de SSP observés dans cette étude puissent être perçus comme décevants par rapport à d'autres schémas thérapeutiques, l'approche consistant à inhiber l'*EZH2* présente des avantages évidents. Tout d'abord, le tazémétostat est généralement bien toléré, ce qui est important pour la qualité de vie de nos patients et parce que cela peut laisser présager une combinaison sûre avec d'autres agents thérapeutiques. Deuxièmement, les mutations d'*EZH2* représentent le premier biomarqueur prédictif en LF, permettant d'identifier les patients ayant la plus forte probabilité d'un bénéfice clinique.

Approche immunocentrique de la thérapie

Les cellules du LF se développent dans un écosystème cellulaire dans lequel elles interagissent étroitement avec leur micro-environnement, s'appuyant sur les signaux des cellules immunitaires et stromales pour se développer, pour s'échapper du système immunitaire et pour induire un micro-environnement favorable à la tumeur²⁵. Les cellules du LF peuvent être conceptuellement considérées comme des colonisateurs parasites du centre germinal. Par conséquent, une perturbation thérapeutique de ces interactions tumeur-immunité devrait réduire la croissance du LF.

Le taux de réponse à une inhibition de point de contrôle immunitaire s'est malheureusement avéré très faible²⁶. Cette réponse clinique plus faible n'exclut pas que les réponses immunitaires puissent avoir d'effets thérapeutiques. Par exemple, il a été démontré que la vaccination *in situ* avec un agoniste du *TLR9*, associée à une radiation à faible dose, entraîne des réponses tumorales dans les sites non traités. Ceci suggère que le renforcement de la surveillance immunitaire par des réponses immunitaires spécifiques à l'antigène peut être bénéfique²⁷.

Les avancées les plus prometteuses dans le domaine du LF proviennent cependant du développement de thérapies immunitaires basées sur la reconnaissance des épitopes des lymphocytes B, couplée à l'activation des lymphocytes T dans l'environnement immédiat des cellules malignes. L'efficacité d'au moins 4 anticorps bispécifiques dirigés contre CD20 et CD3 différents (le mosunétuzumab²⁸, le glofitamab²⁹, l'epcoritamab³⁰

et l'odronextamab³¹) a été rapportée dans des essais de phase précoce, avec des taux de RC prometteurs allant de 69 à 82 %³². Un suivi plus long de ces études est nécessaire afin de déterminer pleinement la durabilité de la réponse. Les profils de toxicité de ces agents comprennent le syndrome de relargage des cytokines (SRC), qui est souvent de faible intensité et se limite essentiellement à la période d'initiation du traitement : il peut donc être atténué par un plan d'ajustements appropriés.

Les lymphocytes T modifiés à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) ont également été étudiés dans le traitement du LF R/R, avec des taux élevés de RC (79 % avec l'axicabtagène ciloleucl dans l'étude ZUMA-5 et 69 % avec le tisagenlecleucl dans l'étude ELARA) et des résultats de SSP médianes de 18 et 12 mois, respectivement³². Ces thérapies ne sont pas actuellement remboursées au Canada pour les patients atteints de LF.

En plus des thérapies immunitaires qui dépendent ultimement des cellules T pour leurs effets antitumoraux, il a été démontré que le blocage des signaux « do-not-eat-me » (ne-pas-me-manger) produits par les cellules du LF, améliore la fonction phagocytaire des macrophages. Un essai de phase précoce a montré un taux de réponse globale de 66 % et un taux de RC de 24 % chez des patients atteints de lymphomes indolents en rechute/réfractaires³³.

Ces résultats soulignent le potentiel des nouvelles thérapies immunitaires à induire des taux de réponse élevés dans les LF R/R et les données nouvelles apporteront des réponses quant à la durabilité de ces réponses.

Conclusion

En résumé, le rôle des options de traitement exempt de chimiothérapie pour les patients atteints de LF évolue rapidement, avec un nombre croissant de nouvelles thérapies faisant l'objet d'essais cliniques, en monothérapie ou dans le cadre de traitements d'associations. Simultanément, notre compréhension des fondements pathobiologiques du LF progresse aussi rapidement. Idéalement, les biomarqueurs prédictifs faciliteront à l'avenir la prise de décision, au-delà des critères actuels de prise de décision individualisée impliquant des facteurs tels que la fragilité ou les comorbidités. Même si le coût des nouvelles thérapies approuvées sera probablement important, une approche coût-efficacité du traitement du LF peut être rationalisée en donnant la priorité à la thérapie la plus efficace pour un patient donné, améliorant ainsi les résultats pour ce patient. Pour évaluer pleinement l'efficacité relative des nouvelles thérapies, des essais cliniques comparatifs sont cependant nécessaires et urgents.

Références

- Marcus R, Imrie K, Solat-Celigny P, et al. Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(28):4579–4586.
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(31):JCO.19.01073.
- Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: Joint consensus of the lymphoma Canada scientific advisory board. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15(2):59–74.
- Mozessohn L, Cheung MC, Crump M, et al. Chemoimmunotherapy resistant follicular lymphoma: predictors of resistance, association with transformation and prognosis. *Leuk. Lymphoma.* 2014;55(11):2502–7.
- Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after BR is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019;134(9):blood.2019000258.
- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):.
- Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J. Clin. Oncol.* 2018;JCO2017768960.
- Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:.
- Cupit-Link MC, Kirkland JL, Ness KK, et al. Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO Open.* 2017;2(5):1–8.
- Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014;343(6168):301–5.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(10):934–947.
- Morschhauser F, Salles G, Le Gouill S, et al. An open-label, phase Ib study of obinutuzumab plus lenalidomide in relapsed/refractory follicular B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(14):blo.2018-05-853499.
- Leonard JP, Trnemy M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(14):1188–1199.
- David MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(8):826–833.
- Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2020;136(23):2628–2637.
- Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk. Lymphoma.* 2021;62(5):1077–1087.
- Flinn IW, Miller CB, Ardesna KM, et al. DYNAMO: A Phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with relapsed or refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(11):912–922.
- Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am. J. Hematol.* 2020;95(4):362–371.
- Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):678–689.
- Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a dual PI3Kδ/CK1ε inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(15):1609–1618.
- Phillips TJ, Michot JM, Ribrag V. Can Next-Generation PI3K Inhibitors Unlock the Full Potential of the Class in Patients With B-Cell Lymphoma? *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2021;21(1):8–20.e3.
- Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat. Genet.* 2010;42(2):181–5.
- Yap DB, Chu J, Berg T, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation. *Blood.* 2011;117(8):2451–9.
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433–1442.
- Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2018;31(1):2–14.
- Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(23):2698–2704.
- Frank MJ, Reagan PM, Bartlett NL, et al. In Situ Vaccination with a TLR9 Agonist and Local Low-Dose Radiation Induces Systemic Responses in Untreated Indolent Lymphoma. *Cancer Discov.* 2018;8(10):1258–1269.
- Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(5):481–491.
- Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-targeting t-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-Cell Lymphoma: A phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(18):1959–1970.
- Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;398(10306):1157–1169.
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e327–e339.
- Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica.* 2022;107(1):19–34.
- Advani R, Bartlett NL, Smith SM, et al. The First-in-Class Anti-CD47 Antibody HUSF9-G4 + Rituximab Induces Durable Responses in Relapsed/Refractory DLBCL and Indolent Lymphoma: Interim Phase 1B/2 Results. *Hematol. Oncol.* 2019;37:89–90.
- Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: Results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(25):2405–2412.
- Bennani NN, LaPlant BR, Ansell SM, et al. Efficacy of the oral mTORC1 inhibitor everolimus in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2017;92(5):448–453.
- Smith SM, Van Besien K, Karrison T, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago phase II consortium. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(31):4740–4746.
- Armand P, Janssens A, Gritti G, et al. Efficacy and safety results from CheckMate 140, a phase 2 study of nivolumab for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2021;137(5):637–645.
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucl in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* 2022;23(1):91–103.
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucl in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat. Med.* 2022;28(2):325–332.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Amy M. Trottier, MD

D^{re} Trottier est professeure adjointe dans la Division d'hématologie à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle en médecine à l'Université Dalhousie, puis a fait sa résidence en médecine interne et en hématologie à l'Université de Calgary. Elle a ensuite entrepris un stage postdoctoral de recherche à l'Université de Chicago afin d'étudier la prédisposition germinale des hémopathies malignes. Depuis son retour à Halifax en 2020, elle a démarré un programme de recherche translationnelle, a créé une clinique de risque héréditaire d'hémopathie maligne et a mis en place le dépistage génétique des mutations germinales pour les hémopathies malignes héréditaires.

HÉMOPATHIES MALIGNES HÉRÉDITAIRES : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE

Introduction

Lorsqu'un patient vient de recevoir le diagnostic d'une tumeur maligne, il se pose souvent deux questions : 1) pourquoi ai-je ce cancer? et 2) mes enfants ou d'autres membres de ma famille sont-ils à risque? Dans le cas des hémopathies malignes, la réponse habituelle est que la cause est inconnue et que les membres de la famille ne sont pas exposés à un risque accru. La prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes, en particulier aux hémopathies malignes myéloïdes, est cependant de plus en plus reconnue. Il est donc nécessaire d'apporter un changement à ce dogme¹. Les hémopathies malignes héréditaires ne sont pas aussi rares qu'on le croyait et on découvre un nombre toujours croissant de gènes et d'allèles de prédisposition. Depuis la découverte initiale du syndrome d'anomalies plaquettaires familiales (APF) avec prédisposition aux tumeurs malignes myéloïdes associées, dû à la mutation germinale délétère de *RUNX1* en 1999², la liste des gènes de prédisposition, tels que *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2* et d'autres, ne cesse de s'allonger³⁻⁶.

Que sont les hémopathies malignes héréditaires ?

Les « hémopathies malignes héréditaires » est un terme hétérogène utilisé pour décrire une hémopathie maligne qui survient dans le cadre d'une mutation germinale délétère (pathogène ou probablement pathogène). Ces mutations de prédisposition peuvent être héritées ou survenir *de novo*, comme c'est le cas pour la majorité des mutations du syndrome de déficience en *GATA2*⁶. À ce jour, des allèles de prédisposition ont été identifiés dans plus de 40 gènes différents, donnant lieu à une variété de syndromes de prédisposition génétique (**Tableau 1**)¹. La plupart des syndromes de prédisposition germinale sont autosomiques dominants (par exemple *ANKRD26*, *DDX41*, *RUNX1*,

TP53 et bien d'autres), mais d'autres sont autosomiques récessifs dans leur transmission (par exemple *SBDS* et *FANCA*). Le phénotype et la pénétrance varient en fonction du gène particulier ainsi que du variant individuel impliqué. Certaines mutations de prédisposition, comme celles dans *CEBPA*, prédisposent uniquement aux hémopathies malignes myéloïdes, tandis que d'autres, comme celles dans *RUNX1*, prédisposent à la fois aux hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes, avec un trouble plaquettaire préexistant. Les mutations germinales dans *TP53* prédisposent à la fois aux hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes et à de nombreuses tumeurs solides¹. Les hémopathies malignes héréditaires peuvent être divisées en catégories selon le (ou les) type prédominant d'hémopathie maligne auquel elles prédisposent, ainsi que selon la présence ou l'absence d'autres caractéristiques telles que la thrombocytopénie et/ou le dysfonctionnement des plaquettes, la dysfonction des organes solides ou une prédisposition accrue aux tumeurs solides (**Tableau 1**).

Pourquoi la reconnaissance des hémopathies malignes héréditaires est-elle importante ?

La connaissance des hémopathies malignes héréditaires est de plus en plus répandue et leur importance est soulignée par l'intégration des mutations germinales de prédisposition aux néoplasmes myéloïdes dans la mise à jour de l'OMS 2016 sur les néoplasies myéloïdes, ainsi que dans les recommandations 2022 de l'*European LeukemiaNet* (ELN) pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA)^{7,8}. Dans les recommandations ELN 2022 sur la LMA, la « prédisposition germinale » est désormais incluse comme qualificatif pour la classification diagnostique de la LMA et des néoplasmes associés⁷.

Gène(s) :	Hérédité	Prédisposition à :
Tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale sans trouble plaquettaire préexistant ou dysfonction d'organes		
<i>CEBPA</i>	AD	LMA
<i>DDX41</i>	AD	Plus fréquents : SMD, LMA Moins fréquents : NMP, néoplasies lymphoïdes
Tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale et trouble plaquettaire préexistant		
<i>RUNX1</i>	AD	Thrombocytopénie légère/modérée chronique et anomalies qualitatives des plaquettes. Plus fréquents : SMD, LMA et LLA des lymphocytes T Moins fréquents : LT, LMMC, néoplasies à lymphocytes B
<i>ANKRD26</i>	AD	Thrombocytopénie et divers défauts de la fonction plaquettaire SMD, LMA autres néoplasmes myéloïdes
<i>ETV6</i>	AD	Thrombocytopénie chronique LLA > néoplasies myéloïdes
Néoplasies myéloïdes avec prédisposition germinale et dysfonction potentielle des organes		
<i>GATA2</i>	AD	Syndrome de déficience en GATA2 Lymphœdème, immunodéficiences, verrues, infections à MNT, protéinose alvéolaire pulmonaire et de nombreux autres phénotypes. SMD, LMA (souvent avec monosomie 7 et/ou trisomie 8)
<i>ELANE, GF11 CSF3R, HAX1, G6PC3</i>	AD, AR	Neutropénie congénitale sévère IM, SMD, LMA
<i>SDBS, DNAJC21, EFL1, SRP54</i>	AR	Syndrome de Shwachman-Diamond IM, SMD, LMA, LLA
<i>FANCA – FANCW</i>	AR	Anémie de Fanconi IM, SMD, LMA
<i>ACD, CTC1, DKC1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, NHP2, NOP10, PARN, WRAP53</i>	AD, AR, liée au chromosome X	Troubles de la biologie des télomères IM, triade cutanéomuqueuse, fibrose pulmonaire, cirrhose du foie, carcinome spinocellulaire, SMD, LMA
<i>SAMD9, SAMD9L</i>	AD	Syndrome MIRAGE, syndrome d'ataxie-pancytopenie IM, SMD, monosomie 7 non-syndromique
<i>CBL, KRAS, NRAS, PTPN11</i>	AD	Syndrome de Noonan ou syndrome de Noonan apparenté LMMJ, LMA
<i>NF1</i>	AD	Neurofibromatose 1 LMMJ, LMA
Myélome multiple avec prédisposition germinale		
<i>ARID1A, DIS3, POT1, TNFRSF13B, USP45</i>	AD	MM, néoplasies lymphoïdes
Lymphome de Hodgkin avec prédisposition germinale		
<i>DICER1, NPAT, POT1</i>	AD	LH, autres néoplasies lymphoïdes
Prédisposition germinale causant de multiples types de cancers, y compris des hémopathies malignes		
<i>CHEK2</i>	AD	Hématopoïèse clonale, néoplasies myéloïdes, néoplasies lymphoïdes, tumeurs solides
<i>RECQL4</i>	AR	Anémie aplasique, néoplasies myéloïdes, néoplasies lymphoïdes, tumeurs solides
<i>BRCA1, BRCA2</i>	AD	Syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, tumeurs solides
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AD, AR	Syndrome de Lynch Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, tumeurs solides
<i>NBN</i>	AR	Syndrome de rupture de Nijmegen Anémie aplasique (AA), néoplasies lymphoïdes (LLA > lymphome), tumeurs solides
<i>TP53</i>	AD	Syndrome de Li-Fraumeni Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, nombreuses tumeurs solides
<i>WAS</i>	liée au chromosome X	Syndrome de Wiskott-Aldrich Microthrombocytopénie, lymphome, néoplasies myéloïdes, tumeurs solides (gliome, neurinome de l'acoustique, carcinome testiculaire).

Tableau 1. Liste des gènes pour lesquels des mutations délétères prédisposent aux hémopathies malignes

Les classifications des néoplasies myéloïdes sont adaptées des recommandations de l'European LeukemiaNet AML 2022⁷. AA, anémie aplasique; AD, autosomique dominante; AR, autosomique récessive; IM, insuffisance médullaire; LH, lymphome de Hodgkin; LLA, leucémie lymphocytaire aiguë; LMA, leucémie myéloïde aiguë; LMMC, leucémie myélomonocytaire chronique; LMMJ, leucémie myélomonocytaire juvénile; LT, leucémie à tricoleucocytes; NMP, néoplasme myéloprolifératif; MNT, mycobactérie non tuberculeuse; SMD, syndrome myélodysplasique.

La détection et l'identification de mutations germinales de prédisposition ont des implications importantes pour les patients ainsi que pour les membres de leur famille. La pénétrance varie en fonction du gène impliqué, mais pour certains, comme les variants 5' *CEBPA*, elle est de près de 100 % dans le développement de la LMA³. Pour ces patients et d'autres patients porteurs de mutations germinales de prédisposition, le risque de rechute après une chimiothérapie seule est élevé. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est recommandée, mais la sélection du donneur doit être effectuée avec soin⁹. La plupart des mutations germinales de prédisposition sont autosomiques dominantes. Comme les donneurs privilégiés pour la GCSH sont des donneurs apparentés compatibles, il existe un risque élevé de redonner la même prédisposition génétique si le statut mutationnel du donneur apparenté est inconnu. Des complications dévastatrices, notamment l'échec de la greffe, la leucémie dérivée du donneur et le développement d'une leucémie chez le donneur après la mobilisation des cellules souches, ont toutes été signalées lorsque des donneurs pour une GCSH sont porteurs de mutations germinales délétères¹⁰⁻¹². Il est donc recommandé de faire des analyses chez les donneurs apparentés potentiels et d'éviter leur participation à une GCSH s'ils sont porteurs de la même mutation de prédisposition^{1,9}.

L'identification des mutations délétères dans les gènes associés à la thrombocytopénie tels que *ANKRD26*, *ETV6* et *RUNX1* est importante car ces patients sont souvent diagnostiqués à tort comme ayant une thrombocytopénie immune. Sans une identification adéquate, ces patients peuvent être soumis à des thérapies immunosuppressives inutiles et potentiellement dangereuses. Dans le cas d'autres gènes, tels que *TERT* et *TERC*, des mutations délétères sont associées au dysfonctionnement d'organes, notamment la fibrose pulmonaire, et à des tumeurs solides en plus des hémopathies malignes. L'identification de ces mutations permet de prendre des décisions thérapeutiques éclairées, de dépister des dysfonctionnements cachés des organes et des tumeurs solides¹³.

Pour les patients atteints d'une hémopathie maligne héréditaire qui envisagent une GCSH, il est important de procéder à une évaluation minutieuse des dysfonctionnements d'organes spécifiques au gène identifié, afin de mieux évaluer et d'atténuer le risque de morbidité ou de mortalité grave associé à la greffe. Par exemple, les patients atteints d'un syndrome de déficience en *GATA2* présentent un risque élevé d'infections à mycobactérie atypique. Une prophylaxie antimicrobienne avec un macrolide est alors recommandée¹⁴. Bien qu'il n'existe aucune ligne directrice fondée sur des données probantes pour chaque gène de prédisposition, les avis d'experts suggèrent d'utiliser des régimes préparatoires standards pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD)/LMA dont les mutations germinales ne sont pas associées à une insuffisance médullaire ou à un dysfonctionnement grave des organes. Pour ceux qui présentent des mutations germinales dans les gènes de

l'insuffisance médullaire ou d'un trouble de la biologie des télomères, un régime de conditionnement d'intensité réduite à base de fludarabine, similaire à celui utilisé pour les patients atteints d'anémie de Fanconi, est recommandé pour éviter la toxicité excessive et la faible survie observées avec un conditionnement entièrement myéloablatif^{13,15}.

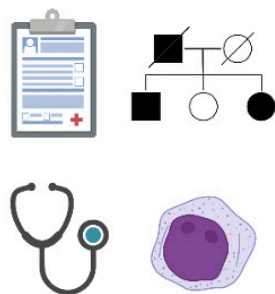
La surveillance des porteurs asymptomatiques d'une mutation de prédisposition aux hémopathies malignes héréditaires est basée sur les recommandations des experts et comprend des recommandations générales ainsi que des recommandations spécifiques à un gène ou à un syndrome¹³. Les recommandations individuelles de surveillance spécifique à un gène, pour les porteurs avec ou sans hémopathie maligne, dépassent le cadre de cet article et les lecteurs sont invités à consulter les revues déjà publiées^{13,16-19}. Les recommandations générales de dépistage pour les personnes qui n'ont pas d'hémopathie maligne comprennent : une formule sanguine complète (FSC) avec différentiel tous les 6 à 12 mois, un typage HLA de base, une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse qui inclut la cytogénétique et l'analyse moléculaire si une anomalie de la FSC se développe, comme une ou de nouvelles cytopénies ou une macrocytose. Certains experts préconisent une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse de base, mais cela reste controversé pour les patients ne présentant aucune anomalie hématologique.

Quelle est la fréquence des hémopathies malignes héréditaires ?

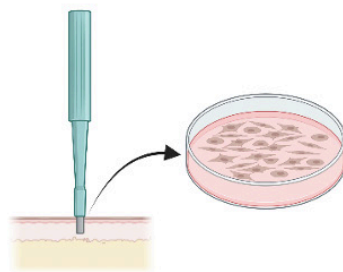
Parmi les patients âgés de 18 à 40 ans, une mutation germinale délétère a été trouvée chez 19 % des personnes atteintes de SMD/LMA et chez 15 % des personnes atteintes d'anémie aplasique²⁰. Le *DDX41* est le gène le plus fréquemment touché par une mutation germinale chez les adultes atteints de néoplasmes myéloïdes. Les études portant sur des adultes non sélectionnés et non apparentés atteints de SMD/LMA ont révélé que 2 à 6 % d'entre eux étaient porteurs d'une mutation germinale prédisposante du gène *DDX41*^{21,22}. Souvent, ces patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de tumeur maligne hématologique et l'âge médian au moment du diagnostic était de 68-69 ans, ce qui est similaire à celui des SMD/LMA sporadiques. Dans une étude récente du CIBMTR, on a constaté que 7 % de tous les patients atteints de SMD (de 11 à 71 ans) ayant subi une GCSH apparentée présentaient une mutation germinale délétère²³. Par conséquent, un âge plus avancé au moment du diagnostic et l'absence d'antécédents familiaux ne peuvent être utilisés pour exclure la possibilité d'une mutation germinale de prédisposition sous-jacente.

Comme le montre le **Tableau 1**, il a aussi été démontré que plusieurs gènes prédisposent aux néoplasies lymphoïdes et/ou aux dyscrasies plasmocytaires et que plusieurs prédisposent également à diverses tumeurs solides^{1,24,25}. Il y a beaucoup moins de données disponibles sur la prédisposition germinale aux néoplasmes lymphoïdes comparativement aux néoplasmes myéloïdes. Ceci demeure donc un domaine de recherche actif.

A) Sélection du patient



B) Obtention de tissu de la lignée germinale



C) Séquençage et analyse des données



Figure 1. Approche pour la sélection et le dépistage des patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire. A) Les caractéristiques suspectes qui inciteraient à recommander un test génétique germlinal et un conseil génétique pré-test sont les suivantes : des antécédents personnels de tumeurs multiples; des cytopénies et/ou des diathèses hémorragiques de longue date; un diagnostic d'anémie aplasique, de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë avant l'âge de 40 ans; un diagnostic de syndrome myélodysplasique et un projet de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; des antécédents familiaux de cancer hématologique et/ou un âge plus jeune que la moyenne pour l'apparition des tumeurs solides - à l'intérieur de deux générations du patient; un phénotype physique correspondant à un syndrome héréditaire de prédisposition germinale connu; et/ou l'identification d'une mutation germinale potentielle lors de tests moléculaires faits sur les tumeurs. B) Pour les patients qui décident de subir un test, la source recommandée d'ADN germlinal est constituée de fibroblastes cutanés en culture, qui peuvent être facilement obtenus par une biopsie à l'emporte-pièce de 3 mm. C) Un séquençage de nouvelle génération est effectué sur l'ADN germlinal, les mutations sont analysées et classées en fonction de leur pathogénicité²⁶ et un rapport clinique est généré. Il est recommandé d'utiliser un panel de test complet capable de détecter les variations d'un seul nucléotide et les variations du nombre de copies.

Qui et comment dépister les hémopathies malignes héréditaires ?

La prédisposition germinale doit être considérée comme une possibilité chez tous les patients atteints d'hémopathies malignes, étant donné la fréquence relativement élevée de leur présence. La **Figure 1** décrit une approche pour la sélection et le dépistage des patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire. Les caractéristiques évocatrices peuvent inclure : des antécédents personnels de cancers multiples, des cytopénies et/ou des diathèses hémorragiques de longue date, des antécédents familiaux de cancer hématologique et/ou l'apparition à un âge plus jeune que la moyenne de tumeurs solides - à l'intérieur des deux générations du patient, un phénotype physique cohérent avec un syndrome héréditaire de prédisposition germinale connu, et/ou l'identification d'une mutation germinale potentielle lors de tests moléculaires faits sur les tumeurs. En plus de dépister ceux qui présentent des caractéristiques évocatrices, il convient d'envisager la recherche de mutations germinales de routine au moment du diagnostic, pour les patients atteints de SMD de tous âges, subissant une GCSH ainsi que chez ceux atteints d'anémie aplasique (AA), de SMD et de LMA ayant moins de 40 ans, car la fréquence des mutations germinales chez ces patients est élevée.

Pour les patients atteints de néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes avec atteinte de la moelle osseuse ou du sang périphérique, il convient d'obtenir de l'ADN dérivé de fibroblastes cutanés en culture comme étalon-or pour éliminer une éventuelle contamination par des cellules malignes. Une biopsie cutanée à l'emporte-pièce de 3 mm est facile à réaliser et suffisante à cette fin. La culture des fibroblastes cutanés peut être effectuée dans la plupart des laboratoires de cytogénétique canadiens. Les follicules pileux constituent une autre source d'ADN germlinal, mais le rendement en ADN est souvent faible. Les tests cliniques sont généralement réalisés à l'aide de plateformes de séquençage de nouvelle

génération (SNG). Il est important de connaître le panel utilisé pour les tests afin de s'assurer qu'il est suffisamment complet en termes de gènes capturés et de capacité à détecter les variations d'un seul nucléotide et les variations du nombre de copies, qui ne sont souvent pas détectées par les tests standards de SNG. Les résultats des tests génétiques et le conseil génétique (tant avant qu'après les tests) doivent être fournis par un personnel ayant une expertise et une formation spécialisée dans ce domaine.

Afin d'en savoir plus sur les syndromes de prédisposition existants et de découvrir de nouveaux syndromes, tous les patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire doivent se voir proposer de participer à des recherches, lorsqu'elles sont disponibles. Malheureusement, les tests génétiques cliniques des mutations germinales ne sont actuellement pas disponibles dans la plupart des grands centres universitaires du Canada. Il existe cependant des options de test possibles via l'envoi à des laboratoires commerciaux ou à un nombre limité de laboratoires universitaires, tels que le *IWK Clinical Genomics Laboratory* à Halifax, qui disposent de panels de tests cliniques de mutations germinales validés pour les hémopathies malignes.

Conclusions et orientations futures

Les hémopathies malignes héréditaires sont plus fréquentes qu'on ne le pensait et peuvent s'accompagner de caractéristiques phénotypiques uniques et de risques de cancers. L'identification des patients porteurs de ces mutations germinales prédisposantes est essentielle pour garantir des soins optimaux, réduire le risque de rechute, mettre en place un dépistage des éventuelles tumeurs solides associées ou des dysfonctionnements organiques, et éviter les traitements ou interventions inutiles. Comme ces syndromes de prédisposition font l'objet d'une attention croissante et commencent à être intégrés dans les principales lignes directrices de diagnostic et de prise en charge, la demande pour les tests de mutations germinales cliniques ira en augmentant. En tant qu'hématologues canadiens, nous devons collaborer avec nos laboratoires d'analyses moléculaires locaux et nos centres de génétique, afin de les encourager à intégrer le test de mutations germinales pour les hémopathies malignes héréditaires dans le but d'optimiser les soins aux patients.

Références

1. Trotter AM, Godley LA. Inherited predisposition to haematopoietic malignancies: overcoming barriers and exploring opportunities. *Br J Haematol*. 2021;194(4):663-676. doi:10.1111/bjh.17247
2. Song W-J, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBF2A2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet*. 1999;23:166-175. Accessed November 12, 2017. http://www.nature.com/esproxy.lib.ucalgary.ca/articles/ng1099_166.pdf
3. Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood*. 2015;126(10):1214-1223. doi:10.1182/blood-2015-05-647172
4. Polprasert C, Schulze J, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658-670. doi:10.1016/j.ccell.2015.03.017
5. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015;47(2):180-185. doi:10.1038/ng.3177
6. Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol*. 2017;54(2):81-86. doi:10.1053/j.seminhematol.2017.05.002
7. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. Published online July 7, 2022. doi:10.1182/BLOOD.2022016867/485817/DIAGNOSIS-AND-MANAGEMENT-OF-AML-IN-ADULTS-2022-ELN
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
9. Trotter AM, Bannon S, Bashir Q, Carraway HE, Hofmann I, Godley LA. When should transplant physicians think about familial blood cancers? *Adv Cell Gene Ther*. 2019;2(4). doi:10.1002/acg2.68
10. Rojek K, Nickels E, Neistadt B, et al. Identifying Inherited and Acquired Genetic Factors Involved in Poor Stem Cell Mobilization and Donor-Derived Malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):2100-2103. doi:10.1016/j.bbmt.2016.08.002
11. Buijs A, Poddighe P, Wijk R yan, et al. A novel CBF2A2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-2858. doi:10.1182/BLOOD.V98.9.2856
12. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation—a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2005;90(7):969-975. Accessed February 10, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996934>
13. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team TU of CHMCR. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-1813. doi:10.1182/blood-2016-05-670240
14. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-821. doi:10.1182/blood-2013-07-515528
15. Agarwal S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):669-685. doi:10.1016/j.hoc.2018.04.003
16. Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Published online March 31, 2022. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301/>*
17. Deutch N, Broadbridge E, Cunningham L, Liu P. RUNX1 Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancies. *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Published online May 6, 2021. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568319/>*
18. Churpek JE, Smith-Simmer K. DDX41-Associated Familial Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *GeneReviews® [Internet]. Published online October 28, 2021. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574843/>*
19. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-432. doi:10.1182/BLOOD-2017-02-735290
20. Feurstein S, Churpek JE, Walsh T, et al. Germline variants drive myelodysplastic syndrome in young adults. *Leukemia*. 2021;35(8):2439. doi:10.1038/s41375-021-01137-0
21. Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134(17):1441-1444. doi:10.1182/BLOOD.2019000909
22. Wan Z, Han B. Clinical features of DDX41 mutation-related diseases: a systematic review with individual patient data. *Ther Adv Hematol*. 2021;12. doi:10.1177/20406207211032433
23. Feurstein SK, Trotter AM, Estrada-Merly N, et al. Germline predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. *Blood*. Published online August 18, 2022. doi:10.1182/BLOOD.2022015790
24. Srivastava A, Giangioffe S, Kumar A, et al. Identification of Familial Hodgkin Lymphoma Predisposing Genes Using Whole Genome Sequencing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:179. doi:10.3389/fbioe.2020.00179/BIBTEX
25. Pertesi M, Went M, Hansson M, Hemminki K, Houlston R, Nilsson B. Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(3):697-708. doi:10.1038/s41375-019-0703-6
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/GIM.2015.30

À PROPOS DE L'AUTEUR



Mohamed Elemery, MD, MSc, PhD

Le Dr Mohamed Elemery est hématologue et directeur du programme de greffe de cellules souches au Saskatoon Cancer Centre. Il est également professeur à la Faculté de médecine et professeur adjoint au College of Graduate Studies and Research de l'Université de la Saskatchewan. Le Dr Elemery a obtenu son diplôme de la Faculté de médecine de l'Université du Caire en 1993. Il a par la suite effectué sa résidence en médecine interne, sa résidence en hématologie et son stage postdoctoral en greffe de moelle osseuse au Princess Margaret Hospital de Toronto. Il a rejoint le Saskatoon Cancer Centre en 2010. Il s'intéresse principalement au traitement des hémopathies malignes, notamment la leucémie, le SMD, le myélome multiple et le lymphome, ainsi qu'à la greffe de cellules souches. Il a publié plus de 60 articles de revues révisées par des pairs et des abrégés de conférences. Il a également rédigé de nombreux chapitres de livres.

L'ÉVOLUTION DE L'APPROCHE THÉRAPEUTIQUE POUR LES SMD À RISQUE ÉLEVÉ

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) forment un ensemble de troubles de prolifération clonale des cellules souches hématopoïétiques qui sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies et une dysplasie morphologique¹. La plupart des cas de SMD sont *de novo* et une minorité d'entre eux peuvent survenir suite à un traitement cytotoxique. Environ 30 % des cas de SMD évolueront finalement vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA), avec une incidence plus élevée dans le groupe des SMD à risque élevé. Le SMD est une maladie rare dont l'incidence globale est de 3,7 à 4,8/100 000 et l'incidence augmente avec l'âge^{2,3}.

Diagnostic et stratification du risque

L'examen de la moelle osseuse est nécessaire pour confirmer le diagnostic de SMD après exclusion des autres causes de cytopénie et de changements morphologiques. La cytogénétique et la génétique moléculaire sont utilisées pour affiner le diagnostic et la stratification du risque, ce qui affecte le plan de prise en charge⁴.

Différents systèmes de stratification du risque peuvent être utilisés pour les patients atteints de SMD. Le plus couramment utilisé est l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), qui utilise trois variables — le pourcentage de blastes, la cytogénétique et le nombre de cytopénies — pour définir quatre catégories de risque : faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 et élevé (**Tableaux 1 et 2**)⁵. Le *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) prend également en compte la gravité des cytopénies en plus des pourcentages de blastes et de la cytogénétique, créant ainsi 5 catégories de risque : très faible, faible, intermédiaire, élevé et très élevé (**Tableaux 3 et 4**)⁶.

Les patients peuvent être divisés en SMD à risque faible (faible et intermédiaire 1 avec l'IPSS et jusqu'à un score 3,5 avec

l'IPSS-R) et en SMD à risque élevé (intermédiaire 2 et élevé avec l'IPSS ou supérieur à 3,5 avec l'IPSS-R).

Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M) :

Étant donné la grande disponibilité du séquençage de nouvelle génération (SNG) comme outil de diagnostic, les chercheurs ont étudié l'utilité des mutations génétiques somatiques pour la stratification du risque chez les SMD⁷. Des échantillons ont été pris au diagnostic chez 2 957 patients présentant moins de 20 % de blastes et un nombre de globules blancs inférieur à $13 \times 10^9/L$. Les échantillons ont été analysés pour détecter des mutations dans 152 gènes initiateurs (cohorte de découverte). Cette analyse a été validée dans une cohorte externe indépendante de 754 patients japonais.

Les variables de risque candidates comprenaient les paramètres hématologiques (formule sanguine complète et blastes), la cytogénétique, la catégorie de l'IPSS-R, ainsi que le type et le nombre de mutations dans 31 gènes. Ceci a permis d'établir 6 catégories de risque : très faible, faible, modéré-faible, modéré-élevé, élevé et très élevé. Le modèle IPSS-M a amélioré une discrimination pronostique pour tous les paramètres d'évaluation cliniques, en restructurant 46 % des patients par rapport aux catégories de risque de l'IPSS-R⁷.

Thérapies actuelles et nouvelles

Objectifs du traitement : Les objectifs du traitement des SMD à risque élevé sont de modifier l'histoire naturelle de la maladie en retardant la transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA) et en prolongeant la survie globale⁸.

Les patients sont généralement divisés en non admissible à la greffe (NAG) ou admissible à la greffe (AG) en fonction de plusieurs critères, dont l'âge, le statut de performance et les comorbidités, et ces critères sont généralement déterminés

	Score				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Blastes médullaires, %	0 à 4	5 à 10	-	11 à 20	21 à 29
Nombres de cytopénies*	0 à 1	2 à 3	-	-	-
Groupe de risque cytogénétique†	Faible	Intermédiaire	Haut	-	-

Tableau 1 : International Prognostic Scoring System (IPSS)⁵

† Risque faible = caryotype normal, 5q-, 20q-, -Y; Risque intermédiaire = toutes les autres aberrations; Haut risque = caryotype complexe (≥ 3 anomalies), anomalies du chromosome 7. * Plaquettes < 100 000/uL; hémoglobine < 10 g/dL, nombre absolu de neutrophiles < 1 800/uL.

Score	Groupes de risque
0	Risque faible
0,5 à 1	Risque intermédiaire 1
1,5 à 2	Risque intermédiaire 2
$\geq 2,5$	Risque élevé

Tableau 2 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS⁵

	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe cytogénétique*	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires, %	≤ 2	-	> 2 et < 5	-	5 à 10	> 10	-
Hémoglobine	≥ 10	-	8 à < 10	< 8	-	-	-
Plaquettes	≥ 100	50 à < 100	< 50	-	-	-	-
NAN	$\geq 0,8$	$< 0,8$	-	-	-	-	-

Tableau 3 : Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)⁶

NAN, nombre absolu de neutrophiles. * Très bon = del(11q), -Y; Bon = caryotype normal, del(20q), del(12p), double incluant del(5q); Intermédiaire = +8, del(7q), i(17q), +19, tout autre clone indépendant simple ou double; Mauvais = -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double incluant -7/del(7q), complexe : 3 anomalies; Très mauvais = complexe > 3 anomalies

Score	Groupes de risque	Survie médiane, année	Délai médian jusqu'à 25 % de LMA, année
0 à 1,5	Risque très faible	8,8	Non atteint
1,5 à 3	Faible	5,3	10,8
> 3 à 4,5	Intermédiaire	3,0	3,2
4,5 à 6	Élevé	1,6	1,4
> 6	Très élevé	0,8	0,73

Tableau 4 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS-R⁶

selon la politique de chaque établissement. Les traitements pour les patients NAG comprennent généralement les agents hypométhylants (AHM) donnés jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour les patients admissibles à une greffe, les agents hypométhylants sont généralement utilisés comme une transition vers une greffe allogénique de cellules souches⁹.

biodisponibilité orale efficace de la décitabine. La cédazuridine est un nouvel inhibiteur, puissant et sécuritaire de la cytidine désaminase qui autrement dégrade rapidement la décitabine dans l'intestin et le foie. Dans l'essai de phase 3 ASCERTAIN, une association à dose fixe (comprimé oral de 100 mg de cédazuridine et de 35 mg de décitabine) a été utilisée pour les patients présentant un SMD à risque élevé, une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ou une LMA avec 20

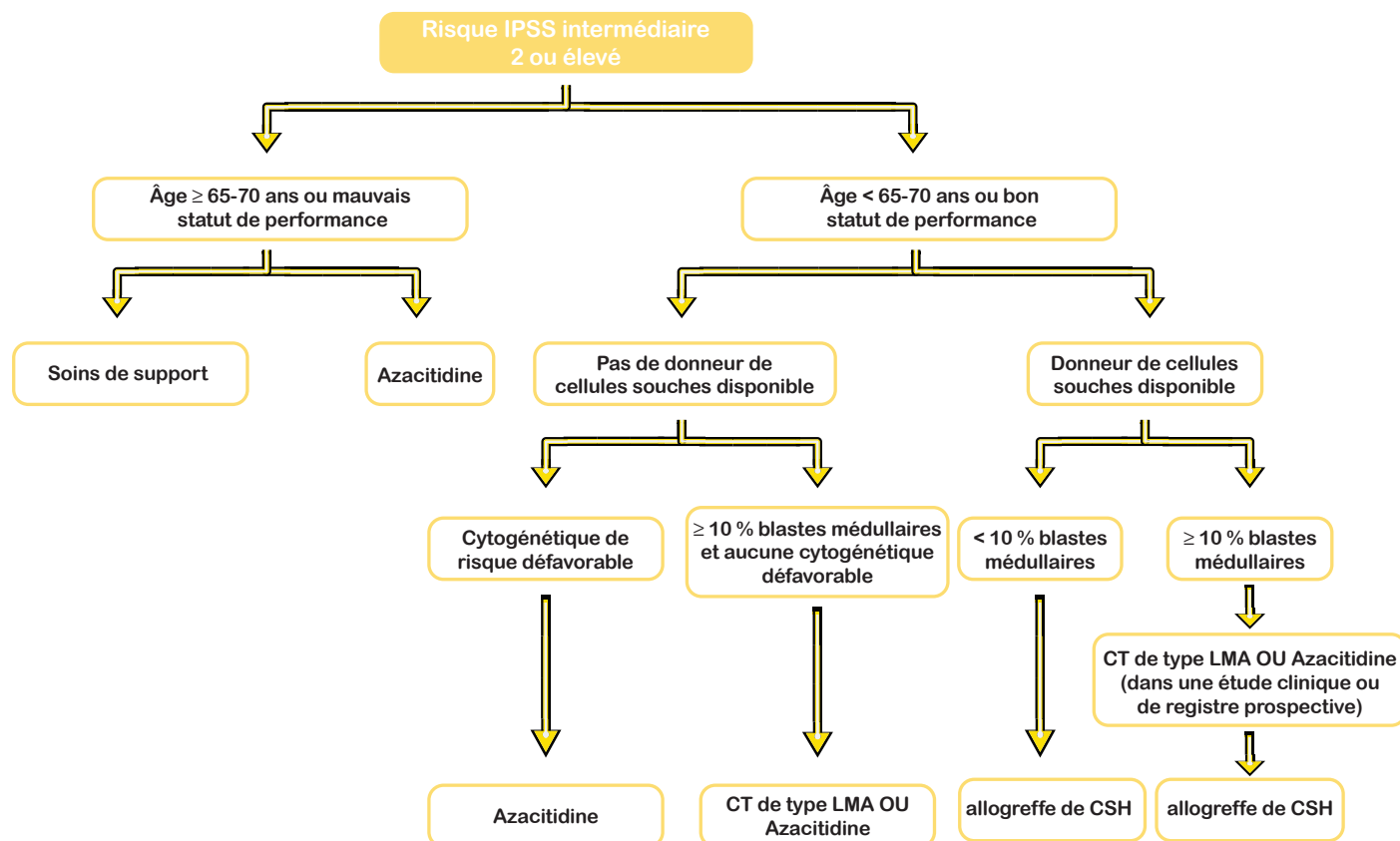


Figure 1. Algorithme de prise en charge des patients adultes présentant un SMD primaire et un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé.

CT, chimiothérapie; Adapté de Malcovati et al.¹⁰

Options de traitement disponibles

Azacitidine : L'azacitidine est actuellement le traitement standard pour les SMD à risque élevé et elle est utilisée en monothérapie à la dose de 75 mg/m² par jour pendant 7 jours, toutes les 4 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'essai de phase 3 AZA-001 a comparé l'azacitidine à des traitements de soins conventionnels, y compris la chimiothérapie intensive, la cytarabine à faible dose et les meilleurs soins de soutien¹¹. L'étude a montré que l'azacitidine améliorait significativement les résultats par rapport aux traitements conventionnels, avec un taux de réponse globale (TRG) de 29 % et un taux de réponse complète (RC) de 17%, contre 12 % et 8 % respectivement dans le groupe de soins conventionnels. Après un suivi médian de 21,1 mois, la survie globale médiane était de 24,5 mois pour le groupe azacitidine contre 15,0 mois pour le groupe traitements conventionnels (rapport des risques instantanés de 0,58; IC de 95 % : 0,43 à 0,77; log-rank stratifié p = 0,0001)¹¹.

Décitabine orale (cédazuridine/décitabine) : Lorsqu'elle est administrée en association, la cédazuridine permet une

à 30 % de blastes¹². Les patients ont été randomisés afin de recevoir de la décitabine orale ou de la décitabine intraveineuse. Le paramètre d'évaluation principal de cet essai était l'exposition systémique moyenne à la décitabine par voie orale ou i.v. sur 5 jours, soit l'aire sous la courbe entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable. L'essai a démontré que la cédazuridine/décitabine orale (100/35 mg) produisait une exposition systémique à la décitabine, une déméthylation de l'ADN et une innocuité similaires à celles de la décitabine 20 mg/m² i.v., dans les 2 premiers cycles, avec une efficacité similaire. Les résultats ont également montré un taux de réponse objective de 64 % (65 patients), avec une RC ou une RC médullaire (RCm) avec une amélioration hématologique chez 26 % des patients¹².

Chimiothérapie intensive : La chimiothérapie intensive est une option raisonnable pour les patients jeunes sans cytogénétique défavorable. Elle permet d'obtenir un taux de réponse complète élevé de 45 à 60 %^{13,14}.

Chimiothérapie d'induction versus un AHM chez certains patients présentant un SMD à risque élevé : Dans une étude

rétrospective, les patients présentant un SMD à risque élevé et des mutations de la nucléophosmine (*NPM1*) avec plus de 10 blastes, traités par chimiothérapie, présentaient des taux de réponse complète plus élevés (90 % contre 28 %, $p = 0,004$), une survie médiane sans progression plus longue (non atteinte contre 7,5 mois, $p = 0,023$) et une survie globale plus longue (non atteinte contre 16 mois, $p = 0,047$) comparativement aux patients recevant un AHM ou de la lénalidomide¹⁵. Selon la nouvelle classification de l'OMS 2022, ces patients sont désormais considérés comme des cas de leucémie myéloïde aiguë¹⁶.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est la seule approche curative pour les SMD à risque élevé. Le risque de la maladie d'un patient peut être basé sur la base de l'IPSS ou de l'IPSS-R, et sur la présence de comorbidités sous-jacentes qui peuvent être catégorisées selon le *HCT Comorbidity Index* (HCT-CI), qui aidera à déterminer l'admissibilité à la GCSH. De manière générale, les patients avec un bon état général et de catégories à risque élevé ainsi que ceux à risque faible mais avec des cytopénies profondes ou une charge transfusionnelle élevée, sont des patients admissibles à une GCSH. Une analyse rétrospective a comparé la GCS d'intensité réduite à un AHM ou aux meilleurs soins de soutien chez des patients âgés de 50 à 75 ans présentant un SMD *de novo* de risque intermédiaire 2 ou élevé¹⁷. La cohorte a été divisée en fonction de la disponibilité d'un donneur compatible dans les 90 jours suivant l'inscription à l'étude. Le groupe avec donneur a montré une amélioration significative par rapport au groupe sans donneur, avec un taux de survie sans leucémie de 35,8 % contre 20,6 %, et un taux de survie globale de 47,9 % contre 26,6 % à 3 ans¹⁷.

Les résultats des greffes de cellules souches allogéniques sont influencés par les mutations génétiques ainsi que par le profil de risque du patient. Par exemple, la recherche a démontré que les mutations *TP53* confèrent de mauvais résultats, avec un taux de survie de l'ordre de 15 à 20 % de taux, même avec une GCSH¹⁸.

Thérapies à l'étude

Différentes thérapies ciblées émergent pour le traitement des SMD.

1- Vénétoclax et azacitidine : Une surexpression anormale de BCL-2 a été observée chez les patients atteints de SMD à risque élevé. Le vénétoclax est une petite molécule inhibitrice de BCL-2, hautement sélective et biodisponible par voie orale. Le traitement par azacitidine augmente indirectement la sensibilité à l'inhibition de BCL-2 dans les SMD à risque élevé, en modifiant les niveaux relatifs des membres de la famille BCL-2, augmentant ainsi la sensibilité à l'inhibition du BCL-2 par le vénétoclax¹⁹.

Une étude de phase 1b à doses croissantes de vénétoclax en association avec l'azacitidine, chez des patients atteints de SMD à risque élevé nouvellement diagnostiqué, a montré un taux combiné de RC et de RCm de 77 %, avec un délai médian à la RCm de 0,9 mois et un délai médian à la RC de 2,6 mois²⁰. De plus, des réponses moléculaires ont été notées chez les patients ayant obtenu une RC ou une RC médullaire. Le vénétoclax n'a été utilisé que 14 jours en plus des doses standard d'azacitidine jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable²⁰.

L'essai de phase 3 VERONA est une étude randomisée à double

insu en cours, menée auprès de patients atteints de SMD à risque élevé n'ayant jamais reçu de traitement, comparant le vénétoclax associé à l'azacitidine versus l'azacitidine seule²¹.

En juillet 2021, la FDA a accordé la désignation de « thérapie innovante » (*breakthrough therapy*) à l'association vénétoclax plus azacitidine comme traitement systémique potentiel pour les patients atteints de SMD à risque élevé n'ayant jamais été traité.

2- Magrolimab et azacitidine : Le magrolimab est un anticorps anti-CD47 et un inhibiteur de point de contrôle immunitaire des macrophages, le premier de sa classe, qui favorise l'élimination des cellules tumorales par phagocytose. On a observé qu'il avait des effets synergiques en association avec l'azacitidine, tant *in vitro* qu'*in vivo*²².

Une étude de phase 1b a montré un taux de réponse globale au magrolimab plus azacitidine de 91 % avec un taux de RC de 42 %, et une réponse élevée chez les patients atteints de SMD présentant des mutations *TP53*, avec un taux de réponse globale de 75 % et un taux de RC de 42 %²³.

3- Pévonédistat et azacitidine : Le pévonédistat, premier agent de sa classe, est un inhibiteur sélectif de l'enzyme activant NEDD8, qui provoque la mort des cellules cancéreuses en perturbant l'homéostasie des protéines. L'essai de phase 3 PANTHER a randomisé des patients atteints de SMD à risque élevé, de LMMC ou de LMA avec 20 à 30 % de blastes, afin de recevoir un traitement de première intention avec une association de pévonédistat et d'azacitidine comparée à l'azacitidine seule. Cet essai n'a pas atteint le paramètre principal d'évaluation de survie sans événement. Cependant, dans une analyse *post hoc*, la survie globale médiane (SG) pour les patients recevant > 3 cycles était de 23,8 mois contre 20,6 mois ($p = 0,021$) et pour ceux avec > 6 cycles, la SG médiane était de 27,1 contre 22,5 mois ($p = 0,008$)²⁴.

4- Sabatolimab et azacitidine : Le sabatolimab est un anticorps IgG4 humanisé ciblant les immunoglobulines des lymphocytes T et la protéine 3 dans le domaine de la mucine (TIM-3); un récepteur co-inhibiteur impliqué dans la régulation des réponses immunitaires adaptatives et innées. TIM-3 est fortement exprimé sur les cellules immunitaires des SMD et sur les blastes leucémiques, mais non sur les cellules saines. L'association avec l'azacitidine a montré une activité antileucémique prometteuse avec un taux de réponse globale de 64,7 % et un taux combiné de RC et de RCm de 41,2 %²⁵.

Le sabatolimab a montré une réponse élevée et durable chez les patients avec une mutation *TP53*, avec un taux de réponse globale de 71,4 % et une durée médiane de réponse de 21,5 mois²⁶.

Cette association a reçu la désignation « procédure de revue accélérée » (*Fast Track*) de la FDA pour le traitement des SMD de risque élevé en mai 2021.

5- CPX-351 comme traitement de première ligne pour les SMD à risque élevé : Le CPX-351 est une formulation liposomale de daunorubicine et de cytarabine dans un rapport fixe de 1 : 5 qui a montré une activité synergique, une absorption préférentielle par les cellules leucémiques et une libération prolongée avec une

demi-vie plus longue que la chimiothérapie traditionnelle. Le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) a réalisé un essai de phase 2 du CPX-351 chez des patients atteints de SMD de risque élevé. Le traitement comprenait une phase d'induction et jusqu'à 4 cycles de consolidation avec l'option d'une greffe allogénique de cellules souches après 1 à 4 cycles. L'étude a inclus 31 patients. Le taux de réponse globale était de 87 % avec un taux combiné RC/RCi de 65 % et un taux de RCm de 228 %. Vingt-deux patients (94 %) ont subi une allogreffe de cellules souches²⁷.

Approches pour les patients atteints de SMD qui ont échoué à un AHM :

Les patients qui échouent ou rechutent après un traitement à l'azacitidine ont un très mauvais pronostic, avec une survie globale médiane allant de quelques mois à 1 an. Les patients ayant subi une allogreffe de cellules souches après échec à un AHM ont une meilleure survie globale médiane que ceux traités avec les autres thérapies conventionnelles ou expérimentales²⁸.

Il n'existe pas de traitement standard largement accepté pour la plupart des patients qui échouent au traitement par AHM. Cependant, les nouvelles thérapies ciblées pour les patients présentant certaines mutations génétiques, telles que *IDH-1/2*, *BCL-2*, *CD47*, *NPM1*, *TP53* ou *FLT3*, peuvent apporter un bénéfice.

Conclusions

Les SMD continuent de poser un défi diagnostique et thérapeutique. La stratification du risque est essentielle pour une meilleure évaluation du pronostic et pour guider la thérapie. Elle doit être effectuée dès le diagnostic. Les agents hypométhylants représentent encore le traitement de première ligne pour les patients atteints de SMD à risque élevé. Plusieurs essais de première ligne sont en cours afin d'explorer des thérapies d'association qui suggèrent des synergies avec un AHM. Il n'existe pas d'approche consensuelle pour la prise en charge des patients qui rechutent ou qui ont un SMD à risque élevé réfractaire à un AHM, mais plusieurs nouveaux agents sont à l'étude. La participation à des essais cliniques est fortement encouragée pour les patients atteints de SMD à risque élevé.

Références:

1. Khoury J.D., Solary E., Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36, 1703–1719
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
3. Zeidan AM, Shallis R, Wang R, et al. *Blood Rev*. 2019;34:1-15.
4. Valent P, Orazi A, Steensma D, et al. *Oncotarget*. 2017 Sep 26; 8 (43): 73483-73500.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau M et al. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
6. Greenberg P, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012;120 9120 (12):2454; 2465.
7. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognosis Scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2021;138 (supplement 1):61.
8. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419-25.
9. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018 May 24;8(5):47.
10. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943-64.
11. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar; 10(3):223-32.
12. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Pharmacokinetic exposure equivalence and preliminary efficacy and safety from a randomized cross over phase 3 study (ASCERTAIN study) of an oral hypomethylating agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) compared to IV decitabine [ASH abstract 846]. *Blood*. 2019;134(suppl 1).
13. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1090-8.
14. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged > 60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007 Jul 15;110(2):345-52.
15. Montalban-Bravo, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2019; 3 (6): 922–933.
16. Khoury J.D., Solary E., Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36, 1703–1719
17. Nakamura R, Saber W, Martens M, et al. A Multi-Center Biologic Assignment Trial Comparing Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation to Hypomethylating Therapy or Best Supportive Care in Patients Aged 50-75 with Advanced Myelodysplastic Syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Study 1102. *Blood*. 2020; 136 (Supplement 1):75; 19-21.
18. Lindsley R, Saber W, Mar B et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017; 376:536-547.
19. Stomper J, Rotondo J.C., Greve, G. et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia* 2021; 35, 1873-1889.
20. Garcia JS, Wei AH, Jacoby MA, et al. Molecular Responses Are Observed across Mutational Spectrum in Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome Patients Treated with Venetoclax Plus Azacitidine. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1):241.
21. Zeidan AM, Garcia JS, Fenaux P, et al. Phase 3 VERONA study of venetoclax with azacitidine to assess change in complete remission and overall survival in treatment-naïve higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2021, 39:15 Suppl.
22. Feng D et al. Combination treatment with 5F9 and azacitidine enhances phagocytic elimination of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):2729.
23. Sallman DA, Al Malki M, Asch AS, et al. Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results. *J Clin Oncol*. 2020;38 (Supplement 15) 7507.
24. Sekeres M, Girshova L, Doronin V et al. Pevonedistat (PEV) + Azacitidine (AZA) Versus AZA Alone As First-Line Treatment for Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)/Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) or Acute Myeloid Leukemia (AML) with 20-30% Marrow Blasts: The Randomized Phase 3 PANTHER Trial. *Blood*. 2021 ; 138 (Supplement 1):242.
25. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and Safety of Sabatolimab (MBG453) in Combination with Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients (Pts) with Very High/High-Risk Myelodysplastic Syndrome (vHR/HR-MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Analysis from a Phase Ib Study. *Blood*. 2021; 138 (supplement1):244.
26. Garcia-Manero G, Wei A, Porkka K et al. MDS-420: Sabatolimab Plus Hypomethylating Agents (HMAs) in Patients with High-/Very High-risk Myelodysplastic Syndrome (HR/vHR-MDS) and Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (ND-AML): Subgroup Analysis of a Phase 1 Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2021; Volume 21, Supplement 1: S350.
27. Peterlin P, Turlure P, Chevallier P, et al. CPX 351 As First Line Treatment in Higher Risk MDS, a Phase II Trial By the GFM. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 243.
28. Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 20;29(24):3322-7.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Sarit Assouline, MDCM, MSc

Les recherches de Dre Assouline portent sur le développement de nouvelles thérapies pour le traitement des hémopathies malignes. Elle a mené et participé à de nombreux essais cliniques de phase I jusqu'à III sur de nouveaux agents ciblés. Elle a également effectué des recherches épidémiologiques et translationnelles axées sur de nouvelles approches de traitement pour ces maladies. Elle est directrice de la clinique de LMC de l'Hôpital général juif depuis 2006. Elle est membre du Groupe québécois de recherche en LMC/NMP avec lequel elle a participé à plusieurs projets de recherche clinique portant sur la prise en charge des patients atteints de LMC.

LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : QUI DEVRAIT BÉNÉFICIER D'UNE TENTATIVE D'ARRÊT DES TRAITEMENTS ET COMMENT?

Introduction

Le traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ciblant le gène *BCR-ABL1* a permis à la plupart des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) d'avoir une espérance de vie presque normale¹⁻³. Environ la moitié des patients atteints de LMC obtiennent une réponse moléculaire profonde avec un traitement par ITK et peuvent interrompre le traitement. Chez ces patients, la LMC peut rester en rémission prolongée et les patients peuvent bénéficier d'une amélioration de leur qualité de vie⁴.

L'European Leukemia Network (ELN)⁵ et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶ fournissent les recommandations les plus à jour concernant les stratégies d'arrêt des traitements, reflétant les meilleures pratiques grâce à 13 études cliniques publiées depuis que le concept est entré dans le langage de la LMC vers 2010⁷. Il existe également des lignes directrices provinciales, comme celles publiées au Québec par le Groupe québécois de recherche en LMC-NMP (le Groupe de recherche québécois en leucémie myéloïde chronique et néoplasmes myéloprolifératifs).

L'arrêt des traitements pour les patients atteints de LMC en rémission profonde marque un changement possible de la prise en charge de la LMC en tant que maladie chronique, vers une approche potentiellement curative de la LMC. Mais pour l'instant, seuls 50 % des patients admissibles ont subi avec succès une tentative d'arrêt des traitements (TAT) (*treatment-free trial*). Une sélection et un suivi optimaux des patients sont nécessaires pour garantir les meilleurs résultats avec une telle stratégie de prise en charge.

Sélection des patients

En 2022, presque tous les patients atteints de LMC sont candidats à l'un des nombreux ITK disponibles. Notamment, l'ITK de première génération, l'imatinib; les ITK de deuxième génération, comme le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib; et les ITK de troisième génération, comme le ponatinib et l'asciminib. Ces thérapies sont approuvées au Canada, en première ligne et au-delà, et peuvent toutes produire un niveau de réponse moléculaire d'au moins RM4, (un nombre de transcrits *BCR-ABL1* < 0,01 % sur l'échelle internationale [IS]), la valeur minimale requise pour envisager une TAT (Figure 1).

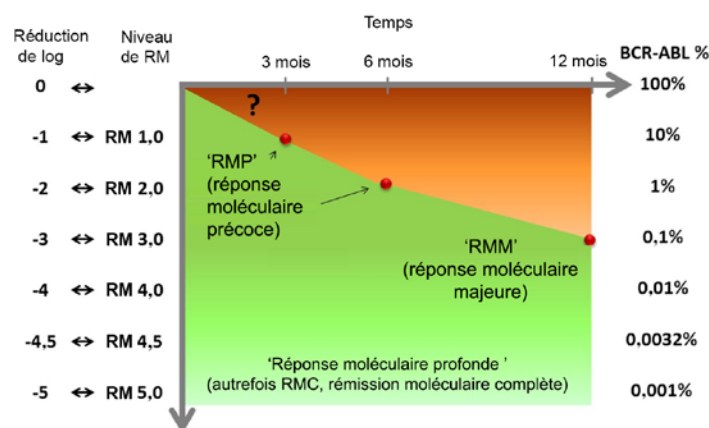


Figure 1. L'échelle des réponses moléculaires dans la LMC, adaptée de Baccarani et al. 2014.

Pour être admissibles à un arrêt des traitements, les patients doivent obtenir une réponse moléculaire soutenue RM4 ou supérieure, pendant au moins 18 à 24 mois (avec des mesures espacées d'au moins 6 mois) et doivent avoir reçu un traitement

par ITK pendant au moins 3 ans. Selon l'EURO-SKI, la plus grande étude sur l'arrêt de traitement par ITK en LMC, la durée optimale du traitement par ITK est d'environ 5 ans⁸. La durée et la profondeur de la réponse moléculaire peuvent avoir un impact sur le succès d'une TAT⁸⁻¹¹.

De plus, la LMC du patient doit avoir un transcrit mesurable et classique selon les résultats du test utilisé (98 % des patients ont un transcrit mesurable). La présence d'un transcrit atypique peut être évaluée au moment du diagnostic si la PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR), réalisée avec la cytogénétique, montre un niveau de transcrit BCR-ABL1 < RM2 (< 1 % IS) alors que la cytogénétique démontre clairement la présence du chromosome Philadelphie. Le fait de pouvoir quantifier le BCR-ABL permet de s'assurer que le patient a effectivement atteint une rémission profonde et qu'une rechute peut être identifiée à un stade précoce au cours de la TAT.

Les patients admissibles doivent également être disponibles et disposés à se soumettre à un suivi régulier et fréquent après l'arrêt de leur traitement par ITK. Comme la profondeur de la réponse moléculaire est fortement associée à l'adhésion au traitement¹², les patients candidats à une TAT ont tendance à avoir des antécédents de bonne adhésion aux traitements médicamenteux et aux visites médicales.

Choix de l'ITK avant un arrêt des traitements

La possibilité d'une TAT doit être discutée avec tous les patients nouvellement diagnostiqués, car elle peut avoir un impact sur le choix du traitement en première ligne de traitement. Les ITK de deuxième génération, administrés en première intention, sont associés à un taux de RM4 profonde de 10 à 20 % supérieur à celui de l'imatinib¹³⁻¹⁵, et offrent donc potentiellement une plus grande chance d'arrêt de traitement. Les données probantes montrent toutefois qu'il n'y a pas de différence notable dans le taux de réussite global des TAT en fonction du choix de l'ITK initial^{4,16,17}. Lors de la sélection du traitement de première intention, il est essentiel de s'assurer que l'ITK choisi offrira la meilleure tolérabilité et la meilleure adhésion à long terme, car l'objectif principal du traitement de la LMC demeure une réponse clinique durable et un impact subséquent sur la survie.

Dans la plupart des études sur l'arrêt de traitement, les résultats ont montré que les patients n'étaient réfractaires à aucun ITK antérieurement (défini comme une perte de réponse ou l'impossibilité d'obtenir au moins une réponse cytogénétique complète [RM2 ou 1% IS]). Les patients non réfractaires aux ITK, qui changent de traitement en raison d'une intolérance ou pour obtenir une réponse plus profonde, ont un taux de réussite de TAT similaire à celui des patients qui arrêtent après un traitement de première intention¹⁸⁻²⁰. Notons toutefois que parmi les patients résistants à l'imatinib en première ligne, qui sont passés au dasatinib ou au nilotinib pour obtenir une réponse moléculaire plus profonde, les taux de réussite de TAT se sont avérés plus faibles¹⁹⁻²¹. Par conséquent, l'ELN et le NCCN privilégient les patients non réfractaires pour les TAT.

En fin de compte, c'est environ 50 à 60 % des patients qui seront admissibles pour une TAT lorsque les critères d'arrêt du traitement seront remplis (**Figure 2**).

AVANT UNE TENTATIVE D'ARRÊT DE TRAITEMENT :

-  Au moins 5 ans de traitement avec un ITK (3 ans pour un ITK de seconde génération)
-  Une réponse moléculaire RM4 ou meilleure pour au moins 18 mois consécutifs avant une TAT
-  Pas de résistance à un ITK antérieur
-  Patient disposé à adhérer aux visites fréquentes
-  Tests moléculaires fiables pour mesurer les transcrits BCR-ABL dans un délai raisonnable
-  Possibilité pour l'équipe soignante de réagir rapidement à une augmentation de la PCR.

Figure 2. Critère d'admissibilité à une TAT; avec l'aimable autorisation de Sarit Assouline, MD

Surveillance moléculaire

Le test utilisé pour mesurer la réponse moléculaire avant la TAT doit avoir une sensibilité d'au moins 1/10 000, et le nombre de copies du gène témoin doit être fourni pour chaque évaluation de la réponse moléculaire afin de garantir qu'une quantité adéquate d'ARN a été évaluée pour générer le résultat. Idéalement, le test moléculaire doit utiliser l'échelle internationale (IS) pour garantir la validité par rapport à une norme internationale et la cohérence entre les différents laboratoires. De plus, le délai d'obtention des résultats moléculaires ne doit pas dépasser 4 semaines pour permettre une évaluation rapide en cas d'augmentation de la valeur de la PCR.

Lorsqu'un patient commence une TAT, il doit se soumettre à un suivi moléculaire toutes les 4 à 8 semaines pendant la première année. Par la suite, le suivi peut être effectué toutes les 12 semaines. L'objectif est de maintenir une réponse moléculaire majeure (RM3, < 0,1 % IS). La plupart des pertes de réponse moléculaire au cours des TAT se produisent généralement dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement par ITK, mais il peut y avoir des pertes tardives, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance à long terme. Les profils moléculaires qui suivent l'initiation d'une TAT peuvent varier, comme le montre la **Figure 3**.

La perte de la rémission cytogénétique ou hématologique est rare au cours des TAT. Le risque de tels résultats est atténué par un suivi étroit des patients pendant la période d'arrêt des traitements. La plupart des patients (95 %) qui perdent leur RM3, retrouvent au moins une RM3, lorsque l'ITK initial ou un nouvel ITK est réinitié. Des épisodes de crise blastique, c'est-à-dire la transformation de la LMC en phase chronique à la phase blastique, ont été rapportés pendant les arrêts de traitement, ce qui soulève certaines inquiétudes. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer le taux de transformation et les circonstances environnantes.

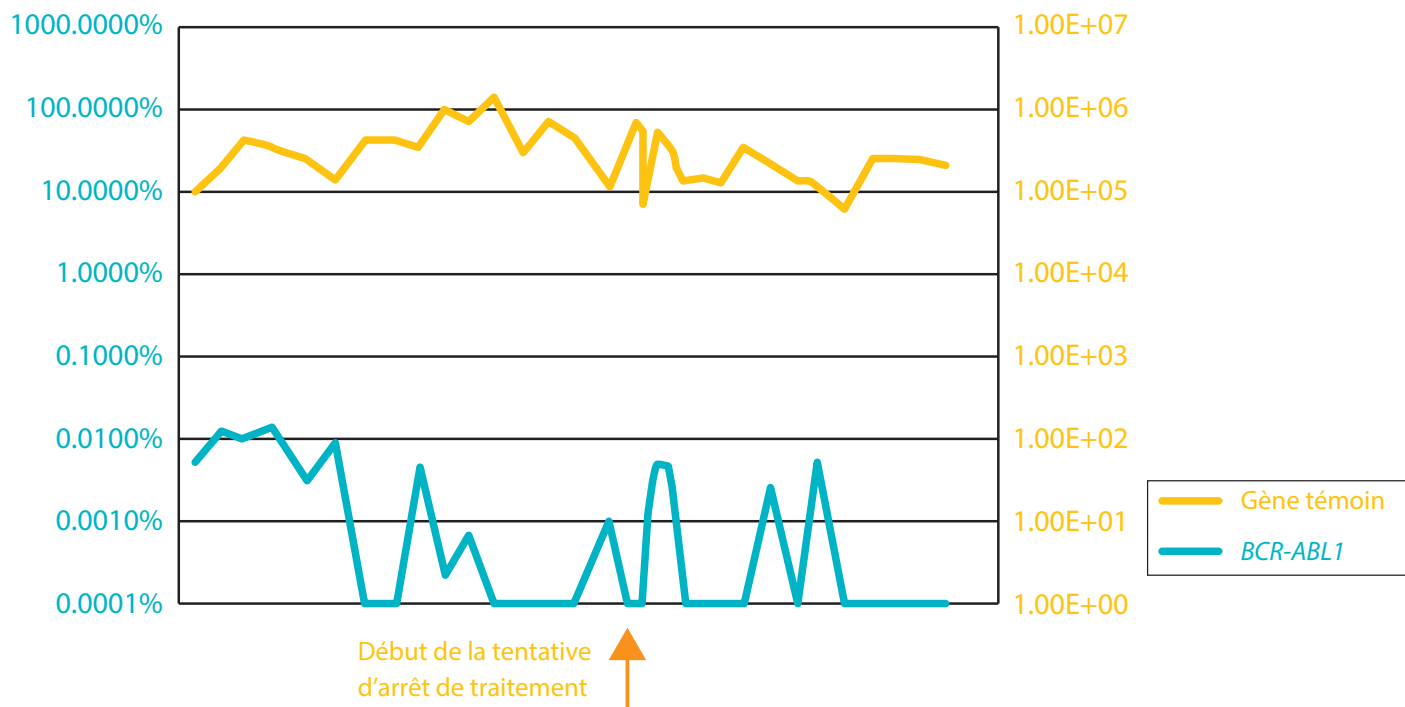


Figure 3. Exemple de suivi moléculaire lors d'une TAT; avec l'aimable autorisation de Sarit Assouline, MD

Bien qu'une surveillance moléculaire fréquente soit essentielle, les visites en clinique ne doivent pas être aussi fréquentes si l'équipe soignante du patient est en mesure de suivre et de communiquer les résultats moléculaires dans les meilleurs délais.

Scénarios cliniques pour envisager une TAT

Lorsque les critères d'arrêt du traitement sont remplis, il faut proposer au patient une TAT en raison des effets indésirables potentiels à long terme associés au traitement chronique par ITK. Il est intéressant de noter que de nombreux patients ne choisissent pas une TAT, invoquant le sentiment de sécurité à prendre un médicament pour contrôler leur maladie, l'absence d'effets indésirables gênants et le risque de rechute associé à l'arrêt du traitement. Les patients qui choisissent d'interrompre leur traitement l'ont fait en raison d'effets secondaires persistants ou récurrents, d'inquiétudes quant à la toxicité à long terme, de l'impact de la prise de médicaments sur leur qualité de vie et du coût de leur traitement²².

Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant n'ont pas besoin d'interrompre leur traitement, mais le traitement par ITK est dangereux pour le fœtus en développement. Pour les femmes souhaitant devenir enceintes, une TAT semble être la meilleure option, mais étant donné que seulement 50 % des patientes se qualifient pour une TAT et que seulement 50 % d'entre elles ont une TAT réussie, cette option peut être illusoire. Pour les patientes qui planifient de devenir enceintes, l'option la plus sûre est la maternité de substitution. Toutefois, la grossesse après un traitement par ITK peut être sécuritaire une fois que des niveaux de RM3 ou mieux ont été atteints et que la grossesse est planifiée après au moins 2 ans d'arrêt du traitement par ITK, lorsque le risque de transformation de la maladie en crise blastique est considérablement réduit²³. De plus, des rapports anecdotiques

indiquent que le nilotinib et l'imatinib peuvent être administrés en toute sécurité pendant les derniers stades de la grossesse, mais cela n'est pas recommandé dans les monographies respectives des produits²³.

Certains patients peuvent interrompre un traitement par ITK sans consulter leur médecin traitant, souvent sur la base d'informations glanées à l'extérieur de la clinique. Il est donc important de conseiller aux patients que les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'il y a une étroite collaboration avec leur équipe soignante.

Syndrome de sevrage aux ITK

Parmi les patients qui font une TAT, 20 à 30 % peuvent présenter un syndrome de sevrage aux ITK qui se manifeste généralement par des douleurs musculosquelettiques et périarticulaires. Le syndrome de sevrage apparaît généralement dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du traitement et peut mettre des mois à disparaître. Les symptômes peuvent être soulagés par de l'acétaminophène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des glucocorticoïdes, si nécessaire²⁴. Les patients doivent être rassurés sur le fait que les symptômes de sevrage finiront par disparaître ou s'améliorer. On a signalé des cas de patients qui ont repris le traitement par ITK en raison des symptômes de sevrage. Hormis les personnes touchées par le syndrome de sevrage des ITK, la plupart des patients signalent une amélioration de la douleur à l'arrêt du traitement par ITK⁴.

Seconde tentative d'arrêt de traitement

Les secondes tentatives d'arrêt des ITK sont moins réussies, avec un taux de réussite d'environ 20 % et des taux encore plus faibles chez les patients qui ont présenté une perte rapide des niveaux de RM3 lors d'une première TAT. C'est pourquoi l'ELN et le NCCN ne recommandent pas encore un deuxième TAT. Si l'on envisage

un deuxième TAT dans le but de diminuer la toxicité des ITK, les meilleures options peuvent être de changer d'ITK ou de faire des réductions de dose pour optimiser la tolérance.

Améliorer le taux de succès des TAT

Des études sont en cours pour examiner l'association d'imatinib et d'asciminib, un ITK de troisième génération qui cible la poche myristoylée d'ABL. Ces études sont très prometteuses et les premiers résultats suggèrent que l'association présente des niveaux de réponse moléculaire plus élevés que l'un ou l'autre des médicaments seuls.

Conclusion

Les tentatives d'arrêt de traitement font désormais partie de la pratique courante dans le traitement de la LMC depuis plusieurs années, grâce à des données solides et à des lignes directrices de prise en charge révisées. Pour les patients canadiens atteints de LMC, une TAT doit être envisagée dès le diagnostic et tout au long du traitement. Lorsqu'elle est effectuée correctement, la TAT peut être une expérience très positive tant pour le patient que pour l'équipe médicale.

Références:

- Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood* 2013; 122(7): 1284-92.
- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(7): 553-61.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(10): 917-27.
- Atallah E, Schiffer CA, Radich JP, et al. Assessment of Outcomes After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2021; 7(1): 42-50.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-84.
- Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(10): 1385-415.
- Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1029-35.
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 747-57.
- Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol* 2015; 90(10): 910-4.
- Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia* 2021; 35(5): 1344-55.
- Nicolini FE, Dulucq S, Boureau L, et al. Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Molecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(22): 6606-13.
- Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(14): 2381-8.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35(2): 440-53.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333-40.
- Chuah C, Koh LP, Numbenjapon T, et al. Efficacy and safety of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the Asian subpopulation of the phase 3 BFORE trial. *Int J Hematol* 2021; 114(1): 65-78.
- Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leukemia Lymphoma* 2020; 61(3): 650-9.
- Giles FJ, Masszi T, Casares MTG, et al. Treatment-free remission (TFR) following frontline (1L) nilotinib (NIL) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): 192-week data from the ENESTfreedom study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 7013-.
- Rea D, Rousselot P, Guilhot F, et al. Discontinuation of Second Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts. *Blood* 2012; 120(21): 916-.
- Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(3): 650-9.
- Hughes TP, Boquimpani CM, Takahashi N, et al. Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase According to Reasons for Switching from Imatinib to Nilotinib: Subgroup Analysis from ENESTop. *Blood* 2016; 128(22): 792-.
- Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(5): 353-60 e1.
- Flynn KE, Myers JM, D'Souza A, Schiffer CA, Thompson JE, Atallah E. Exploring Patient Decision Making Regarding Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *Oncologist* 2019; 24(9): 1253-8.
- Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Therapeutic advances in hematology* 2020; 11: 2040620720966120.
- Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Discontinuation of Imatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome? *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(25): 2821-3.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Anca Prica, MD , MSc

La Dre Anca Prica est hématologue au Princess Margaret Cancer Centre et professeure agrégée à la division d'hématologie de l'Université de Toronto, où elle a été nommée en 2014. Elle est actuellement responsable du programme de lymphome et de myélome du Princess Margaret Cancer Centre. Elle a fait sa formation médicale initiale à Toronto et sa formation clinique en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral de 2 ans en hématologie maligne au Sunnybrook Health Sciences Centre et une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé à l'Université McMaster, avec des intérêts de recherche sur les évaluations économiques et de qualité de vie. Ses travaux cliniques portent à la fois sur les troubles lymphoprolifératifs et plasmocytaires, ainsi que sur la greffe autologue de cellules souches et la thérapie par cellules CAR-T. Ses intérêts de recherche se concentrent sur les services de santé, en particulier sur les évaluations économiques et les analyses décisionnelles en oncologie, sur l'utilisation des ressources et le coût des soins, ainsi que sur la toxicité des chimiothérapies, leurs effets sur la qualité de vie des patients et leur fardeau sur les soignants.

STRATÉGIES DE TRAITEMENT EN ÉVOLUTION DANS LE LYMPHOME T PÉRIPHÉRIQUE

Contexte

Les lymphomes T périphériques (LTP) sont dérivés des lymphocytes T matures post-thymiques et représentent un groupe de maladies cliniquement et biologiquement hétérogènes. La majorité des LTP ont un pronostic défavorable par rapport à leurs homologues à cellules B agressifs. De plus, en raison de la rareté de la maladie, le traitement optimal demeure inconnu. Une grande proportion de patients présentent de multiples facteurs de risque selon l'*International Prognostic Index* (IPI) et sont rarement guéris¹⁻³. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) ALK positif font exception, car ce groupe de maladies a un pronostic beaucoup plus favorable. Par contre, les patients atteints de LAGC et de multiples facteurs de risque IPI ont eux aussi un pronostic médiocre⁴. La chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou de type CHOP, est le pilier du traitement pour les lymphomes agressifs, incluant les LTP. Toutefois, les taux de réponse pour la plupart des LTP sont inférieurs à ceux observés dans les lymphomes agressifs à cellules B et les rechutes sont fréquentes. Dans une méta-analyse de 31 études portant sur des patients atteints de LTP traités par une chimiothérapie à base d'anthracycline (n = 2912), à l'exclusion des cas de LAGC, la survie globale (SG) estimée à 5 ans n'était que de 36,6 %⁵. Le *German High Grade Non-Hodgkin Lymphoma Group* (DSHNHL) a évalué rétrospectivement les issues de 289 patients atteints de LTP inclus dans les essais de phase II et III, et a rapporté que, l'ajout d'étoposide chez les jeunes patients (≤ 60 ans) avec une lactate déshydrogénase normale ($\leq$ à la limite supérieure normale) améliorait la survie sans événement (SSE), mais pas la SG. Ce bénéfice semble s'observer principalement

chez les patients atteints de LAGC-ALK + ($p = 0,012$). Dans les autres sous-types fréquents de LTP, seule une tendance à l'amélioration de la survie sans événement (SSE) à 3 ans ($p = 0,057$) a été rapportée⁶. Il est important de noter que pour les patients âgés de plus de 60 ans, l'ajout d'étoposide n'a apporté aucun bénéfice.

Récemment, l'essai ECHELON2 a fait état d'une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la SG avec l'ajout de brentuximab au traitement de première ligne, comparé au CHOP seul, dans les lymphomes à cellules T CD30+ (dont 75 % étaient des LAGC)⁷. Ce régime est devenu le traitement de première ligne standard pour ces lymphomes, dans de nombreuses régions. Les effets indésirables tels que la neutropénie fébrile et la neuropathie périphérique étaient similaires dans les deux groupes. D'autres tentatives d'amélioration du CHOP par l'ajout d'un nouvel agent n'ont pas été aussi concluantes. Un essai contrôlé randomisé de phase III comparant la romidepsine-CHOP au CHOP seul, chez 421 patients atteints de LTP non traités, a démontré que cette combinaison n'a pas entraîné d'amélioration de la SSP ou de la SG. Elle était associée à un plus grand nombre d'effets indésirables de grade 3 ou 4 survenant sous traitement (EIST), tels que la thrombocytopénie, la neutropénie, l'anémie et la leucopénie⁸. De façon similaire, l'ajout de l'alemtuzumab au CHOP n'a pas amélioré la survie dans une cohorte de patients âgés, en raison d'une toxicité excessive⁹.

Pour les patients qui présentent une réponse complète au traitement de première ligne, certains centres procèdent à une consolidation par une autogreffe de cellules souches

(AGCS). Cette approche n'est cependant pas soutenue par la littérature publiée. Elle a cependant été recommandée par les experts, sur la base de comparaisons de cohortes rétrospectives ou d'essais prospectifs de phase II^{10,11}.

Une récente étude nationale néerlandaise basée sur la population, auprès de patients de moins de 65 ans atteints

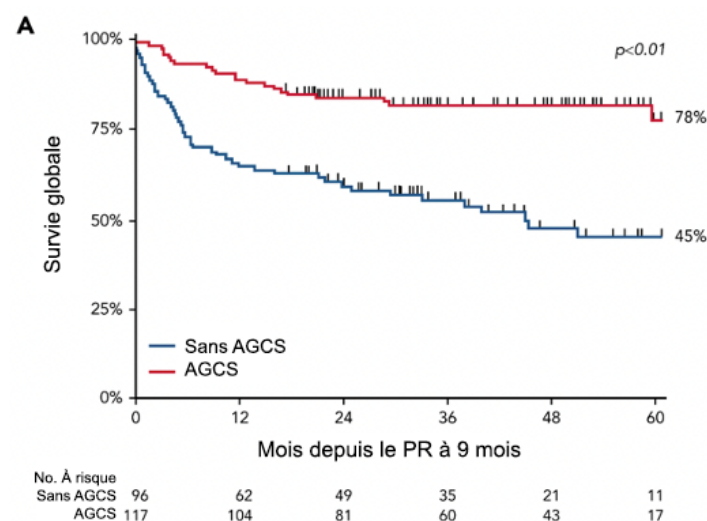


Figure 1. SG chez les patients âgés < 65 ans avec une maladie de stade II à IV. (A-B) SG chez les patients atteints d'un LAGC, d'un LTAI ou d'un LTP-NS traités avec ou sans consolidation par AGCS après chimiothérapie en première intention, mesurée en mois après le point de référence de 9 mois (PR) (A); Brink et al, 2022.

d'un LAGC-ALK négatif de stade avancé, d'un lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) ou d'un LTP (LAGC, 35 %; LTAI, 21 % et LTP-NS, 44 % respectivement), a identifié que la consolidation par AGCS était associée à une meilleure SG (78 % contre 45 %) par rapport aux patients recevant uniquement une chimiothérapie d'induction, y compris dans le sous-groupe ayant obtenu une réponse complète (RC) au traitement de première ligne (**Figure 1**)¹².

LTP récidivant/réfractaire

Malgré les approches décrites ci-dessus, de nombreux patients atteints de LTP rechutent. L'approche actuelle de traitement pour ces patients peut être divisée en deux catégories : la chimiothérapie de sauvetage dans le but d'une greffe de cellules souches (GCS) (autologue ou allogénique) ou le traitement par un agent simple, y compris l'utilisation de nouveaux agents dans le cadre d'essais cliniques, soit dans un but palliatif, soit plus rarement, comme traitement de transition dans le but de potentiellement atteindre une GCS allogénique chez les patients plus jeunes et en bonne santé. Cette revue se concentre sur les agents simples disponibles au-delà de la chimiothérapie, en mettant l'accent sur les nouvelles thérapies émergentes.

Inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)

Les mutations dans les gènes de régulation épigénétique sont fréquentes dans le LTAI et le LTP-NS, en particulier dans *TET2*, *DNMT3A*, *IDH2* et *KMT2D*¹³. La romidepsine

est un inhibiteur des HDAC dérivé d'un produit naturel de *Chromobacterium violaceum*. Elle a été étudiée en monothérapie dans des essais de phase 2 chez des patients atteints de LTP déjà traité, à la dose de 14 mg/m² aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Un essai portant sur 47 patients de divers sous-types de LTP a démontré un taux de réponse global (TRG) de 38 % avec un taux de RC de 18 % et une durée médiane de la réponse (DDR) de 8,9 mois¹⁴. En 2014, d'autres chercheurs ont mené un essai pivot de phase 2 sur 130 patients, démontrant un TRG de 25 % (RC/RCnc de 15 %), avec une SSP médiane de 29 mois¹⁵. Il est intéressant de noter que dans cette étude, parmi les patients ayant obtenu une réponse complète confirmée ou non confirmée (RC/RCnc), certains ont été des répondeurs de longue durée avec une DDR jusqu'à 48 mois. Parmi les patients LTAI, la DDR médiane était de 38 mois. Donc, les patients obtenant une bonne réponse peuvent rester sous romidepsine jusqu'à la progression et certains cliniciens en diminuent la fréquence d'administration à toutes les deux semaines. Des études précliniques et de phases précoces ont démontré une synergie entre la romidepsine et l'inhibiteur de la méthyltransférase de l'ADN 5-azacitidine (5-aza)¹⁶. Une étude de phase 2, combinant la 5-aza à 300 mg p.o. par jour pour les jours 1 à 14, combiné à la romidepsine à 14 mg/m² aux jours 8, 15 et 22 de chaque cycle de 35 jours, chez 25 patients n'ayant jamais reçu de traitement ou atteints de LTP R/R, a démontré un TRG de 61 % (RC de 48%) et une SSP médiane de 8,0 mois. Dix-sept patients (68 %) présentaient un LTAI ou un LTP de phénotype de cellules T *helper* folliculaires (tTFH). Le TRG pour ce sous-groupe était de 80 % (RC de 67 %), avec une SSP médiane de 8,9 mois contre 2,3 mois pour les autres sous-types de LTP¹⁷. La toxicité la plus fréquemment observée était la myélosuppression (thrombocytopénie 48 %; neutropénie 40 %). Une étude est en cours pour évaluer cette combinaison (NCT04747236).

Le nanatinostat est un inhibiteur des HDAC à l'étude dans les lymphomes EBV-positifs, y compris les LTAL et les LTP-NS. Une étude de phase 1b/2 a évalué l'association de ce médicament avec le valgancyclovir dans les lymphomes R/R positifs à l'EBV, dont 15 patients atteints de lymphomes T/NK. Au total, 9 des 15 patients ont obtenu une réponse (60 %), dont 4 ont eu une RC¹⁸. L'étude de phase II NAVAL-1 étudie cette combinaison et est en cours (NCT05011058).

Pralatrexate

Le pralatrexate est un antifolate intraveineux qui présente une grande affinité pour le transporteur de folate réduit, ce qui entraîne une internalisation et une rétention plus élevées dans les cellules que le méthotrexate. Le pralatrexate est approuvé au Canada pour le traitement du LTP récidivant ou réfractaire (R/R) sur la base des données de l'essai PROPEL, un essai multicentrique international de phase 2 portant sur 109 patients évaluable, et qui a montré un TRG

Paramètres	Nombre
Nbre total de patients (évaluables)	29(23)
TRG tous les patients	13/23 (57 %)
RC tous les patients	4/23 (17 %)
RP tous les patients	9/23 (39 %)
TRG non-LT	3/9 (33 %)
RC non-LT	0/9 (0 %)
RP non-LT	3/9 (33 %)
TRG LT	10/14 (71 %)
RC LT	4/10 (40 %)
RP LT	6/10 (60 %)

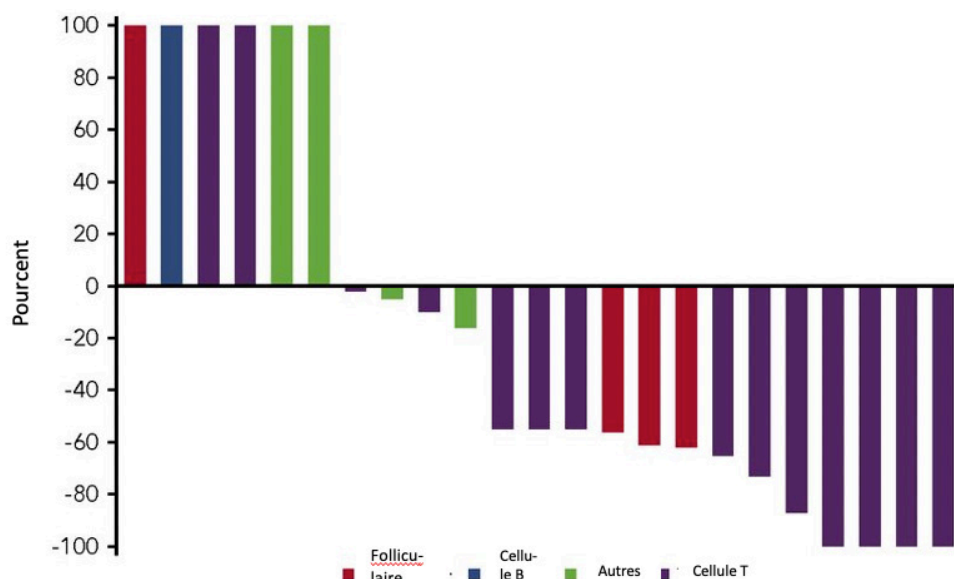


Figure 2. Résumé des taux de réponse dans la population étudiée pour les patients traités par romidepsine et pralatrexate. (A) Taux de réponse par sous-type de maladie. (B) Graphique en cascade représentant le pourcentage de changement dans la croissance de la tumeur après le traitement, selon le sous-type de maladie. TRG, taux de réponse global; LT, lymphome à cellules T; Amengual et al. 2017.

de 29 % (RC de 11 %), une SSP médiane de 3,5 mois et une DDR de 10,1 mois¹⁹. Les cytopénies et les mucosites peuvent être graves; les patients doivent donc recevoir une prémédication à base de vitamine B12, d'acide folique et de leucovorine. Le pralatrexate a également été étudié en association avec la romidepsine dans une étude de phase 1 afin de déterminer les toxicités limitant la dose (TLD), la dose maximale tolérée, le profil pharmacocinétique et les taux de réponse. L'association a montré un TRG de 71 % et une RC de 40 % (**Figure 2**). Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes comprenaient l'anémie (29 %), la mucosite orale (14 %), la thrombocytopénie (14 %) et la neutropénie (10 %). Cinq toxicités de grade 4 ont été observées, notamment une thrombocytopénie (14 %), une neutropénie (10 %), un sepsis (7 %), une fièvre (3 %) et une pneumonie. Ces toxicités peuvent limiter l'applicabilité de cette association chez les patients atteints de LTP R/R²⁰.

Duvélisib

Le duvélsib est un inhibiteur oral double de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)- δ et de la PI3K- γ qui a été bien étudié chez les patients atteints de LTP. Il doit en principe inhiber à la fois la prolifération des cellules de lymphome par son inhibition de la PI3K- γ et les macrophages M2 associés à la tumeur, ce qui entraîne une augmentation de l'activation des cellules T cytotoxiques CD8+. L'essai de phase 2 Primo chez des patients atteints de LTP-R/R a terminé son recrutement à la dose d'expansion de 75 mg deux fois par jour pendant deux mois, suivi de 25 mg deux fois par jour. Une analyse intermédiaire des 78 premiers patients est disponible et les résultats sont très encourageants. Chez les patients ayant reçu une médiane de 3 lignes antérieures de traitement, le TRG est de 50 % et le taux de RC est de 32 %. À noter que les patients atteints de LTAI ont obtenu un TRG de

66,7 % et un taux de RC de 47,6 %²¹. Les patients ont présenté des EIST, ce qui a conduit à un arrêt du traitement pour 18 % d'entre eux. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents étant la neutropénie (39 %), l'augmentation des ALT/AST (24 %/21 %), les éruptions cutanées (7,7 %), la diminution du nombre de lymphocytes (7,7 %) et le sepsis (6,4 %). Récemment, un essai de phase I a étudié l'association de duvélsib et romidepsine chez 64 patients atteints de LTP. Il est intéressant de souligner que le taux d'élévation des transaminases était beaucoup plus faible dans cette étude d'association que dans celle sur le duvélsib en monothérapie²². Un TRG de 55% (RC de 34 %) et une SSP médiane de 6,9 mois chez les patients LTP ont été observés, ce qui est encourageant dans cette population de patients. Une étude semblable associant le ténalisib, un inhibiteur très sélectif des PI3K δ/γ et de SIK3, avec la romidepsine chez les patients atteints d'un LTP-R/R ou d'un lymphome cutané à cellules T (LCT), a procuré des résultats prometteurs avec un TRG de 75 % et un taux de RC de 50 % chez 12 patients avec un LTP²³.

Valémétostat

Le valémétostat est un inhibiteur oral double des histones méthyltransférases EZH1 et EZH2, qui entraîne une augmentation de l'expression génétique des gènes proapoptotiques et des gènes suppresseurs des tumeurs en modifiant la méthylation des histones. Ce mécanisme d'action est considéré comme une approche thérapeutique importante, puisque la dysrégulation épigénétique est une caractéristique des lymphomes à cellules T. Les premières données ont démontré l'efficacité du produit dans le lymphome/leucémie à cellules T adulte (ATLL) R/R²⁴, et c'est pourquoi un essai de phase 1 a été entrepris dans le LTP R/R et le ATLL. Dans une cohorte de quarante-cinq patients atteints de LTP traités avec des posologies variées,

des taux encourageants de TRG de 55,6 % et de RC de 24 % ont été observés. Plus spécifiquement, les patients atteints d'ATLL ont obtenu un TRG de 70,6 %. Les effets indésirables significatifs comprenaient principalement des cytopénies, une dysgueusie et une alopecie, mais dans l'ensemble, le valémétostat est une option de traitement bien tolérée²⁵. La dose sélectionnée pour la phase II de l'évaluation était de 200 mg/jour, et l'étude VALENTINE-PTCL01 qui est en cours, est sur le point de terminer son recrutement de patients avec un LTP-R/R (NCT04703192)²⁶.

Tolinapant

Le tolinapant (ASTX660) est un nouvel antagoniste oral non peptidomimétique, de petite taille, des protéines inhibitrices de l'apoptose cellulaire/liée au chromosome X. Dans l'essai de phase II, 98 patients atteints de LTP (45% LTP-NS, 34% ALAI) et 51 patients atteints de lymphome cutané à cellules T (LCT) ont reçu le tolinapant par voie orale, à raison de 180 mg/jour aux jours 1 à 7, et 15 à 22 d'un cycle de 28 jours. Le traitement a été bien toléré. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents chez les patients avec un LTP étaient l'élévation de la lipase (15 %), les éruptions cutanées (8 %) et l'élévation de l'amylase (6 %). Deux patients ont présenté une pancréatite de grade 4. Le TRG des patients atteints de LTP était de 22 %, dont 9 réponses complètes (RC) et 13 réponses partielles (RP). La SSP médiane n'était que de 1,8 mois, avec une durée de la réponse (DDR) de 6,5 mois. Le TRG des patients atteints de LCT était de 28 %, dont 2 RC et 12 RP²⁷. Un essai combinant le tolinapant avec la décitabine/cédazuridine orale dans le LTP-R/R est en cours et recrute toujours des patients [NCT05403450].

Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T)

Le développement de la thérapie CAR-T dans les lymphomes à cellules T a été plus difficile que dans les lymphomes à cellules B, en raison d'un certain nombre de difficultés. Tout d'abord, la thérapie CAR-T entraîne une aplasie des lymphocytes normaux qu'elle cible en même temps que les lymphocytes malins. Bien que l'aplasie des lymphocytes B soit un effet secondaire gérable de la thérapie par cellules CAR-T dirigées contre le CD19, l'aplasie des lymphocytes T est moins tolérable à long terme et peut entraîner des infections potentiellement mortelles²⁸. Des approches utilisant l'expression ou la persistance transitoire des cellules CAR-T, le ciblage de sous-ensembles de lymphocytes T ou les gènes suicides, pourraient cependant être utilisées pour permettre la reconstitution immunitaire des lymphocytes T. Deuxièmement, la destruction entre elles des cellules exprimant les CAR, connue sous le nom de fratricide, peut compromettre les produits de cellules CAR-T. Les solutions possibles comprennent l'édition de gènes, la neutralisation des récepteurs des cellules T à la surface

des cellules ou l'utilisation de cellules NK. Les cellules tumorales circulantes peuvent contaminer les produits de la leucaphérèse et être transduites pendant la fabrication des CAR. Ceci peut être contourné en utilisant des cellules NK ou des cellules T allogéniques. Enfin, l'identification de cibles exprimées uniquement sur les cellules T malignes, et non sur les cellules T normales, s'est avérée difficile. Une approche a consisté à cibler des molécules exprimées par une sous-population de cellules T ou qui sont régulées à la baisse lorsque les cellules T sont activées. Cette approche a permis de concevoir des CAR contre le CD4, le CD5, le CD7, le CD30, le CD37, le CCR4 et les deux allèles des chaînes bêta (TRBC1/TRBC2) des récepteurs des cellules T²⁸. Plusieurs essais cliniques de phase précoce sont en cours, utilisant à la fois des cellules T autologues et allogéniques, ainsi que des cellules NK, pour le traitement potentiel des lymphomes à cellules T.

Le CTX130 est un traitement expérimental par cellules CAR-T allogéniques, anti-CD70, gène CRISPR/Cas9 modifié, qui est à l'étude dans les lymphomes T R/R CD70+. Le CD70 est un ligand du CD27 qui s'exprime de façon transitoire sur les lymphocytes activés et qui est fortement exprimé dans de nombreux lymphomes à cellules T. Les résultats de 18 patients (8 avec LTP et 10 avec LCT) ont été récemment présentés²⁹. L'expression médiane du CD70 dans les lymphomes était de 90 %. Des réponses ont été observées dans les LTP (TRG de 80 % au niveau de dose ≥ 3) et dans les LCT (TRG de 60 % au niveau de dose ≥ 3) dans les différents compartiments de la maladie (peau, sang, organes et ganglions lymphatiques). Il n'y a pas eu de maladie du greffon contre l'hôte ni de toxicité limitant la dose, de syndrome de relargage des cytokines (SRC) de grade ≥ 3 ou de syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Par contre, 80 % des patients des cohortes à la plus forte dose de cellules ont présenté un SRC de grade 1 et 2, et 30 % un ICANS de grade 1 et 2. Quatre patients (22 %) ont présenté une infection de grade ≥ 3 . Cette étude est en cours.

Conclusions et travaux en cours

Les patients atteints de LTP continuent d'obtenir de mauvais résultats, et ce, malgré le développement de nouveaux traitements dans le contexte de maladie en rechute/réfractaire. Beaucoup de ces nouveaux agents n'offrent que de courtes rémissions avec une visée palliative. Les premières données sur le duvélsib et le valémétostat sont encourageantes et d'autres résultats sont attendus. Il est cependant probable que des gains plus importants seront obtenus avec des thérapies combinées. Les nouvelles associations de romidepsine et duvélsib, ainsi que de romidepsine et 5-aza semblent prometteuses. L'utilisation de ces médicaments dans des lignes de traitement plus précoces, y compris dans le traitement de première ligne des lymphomes à cellules T non CD30+, doit être explorée de manière plus significative.

afin d'améliorer les issues chez ces patients. Un essai en première ligne de traitement mené par le *North American Lymphoma Intergroup* est en cours. Il compare, l'ajout de duvelisib ou de 5-aza au CHOEP vs le CHOEP seul, dans les lymphomes à cellules T CD30 négatifs jamais traités auparavant (NCT04803201). Le développement de la thérapie CAR-T est à un stade plus précoce que celui des lymphomes à cellules B, mais des résultats prometteurs commencent à poindre. Des données récentes ont confirmé que la conduite d'essais randomisés de phase 3 est réalisable chez les patients atteints de lymphomes à cellules T et sera nécessaire pour démontrer que ces thérapies peuvent conduire à des réponses plus durables et à une amélioration de la survie de ces patients.

Références

1. Savage, K.J.; Chhanabhai, M.; Gascoyne, R.D.; Connors, J.M. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann. Oncol.* 2004, **15**, 1467–1475.
2. Vose, J.; Armitage, J.; Weisenburger, D.; Project, I.T.-C.L. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008, **26**, 4124–4130.
3. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, Rüdiger T, Pileri S, Nakamura S, Nathwani B, Campo E, Berger F, Coiffier B, Kim WS, Holte H, Federico M, Au WY, Tobinai K, Armitage JO, Vose JM; International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011 Mar 24;117(12): 3402-8.
4. Savage, K.J.; Harris, N.L.; Vose, J.M.; Ullrich, F.; Jaffe, E.S.; Connors, J.M.; Rimsza, L.; Pileri, S.A.; Chhanabhai, M.; Gascoyne, R.D.; et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008, **111**, 5496–5504.
5. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol.* 2011;623924 Epub.
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
7. Horwitz, S.; O'Connor, O.A.; Pro, B.; Illidge, T.; Fanale, M.; Advani, R.; Bartlett, N.L.; Christensen, J.H.; Morschhauser, F.; Domingo-Domenech, E.; et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019, **393**, 229–240.
8. Bachy, E.; Camus, V.; Thieblemont, C.; Sibon, D.; Casasnovas, R.O.; Ysebaert, L.; Damaj, G.; Guidéz, S.; Pica, G.M.; Kim, W.S.; et al. Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA). *J. Clin. Oncol.* 2022, **40**, 242–251.
9. Wulf, G.G.; Altmann, B.; Ziepert, M. et al. Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia*. 2021, **35**, 143–155.
10. D'Amore, F.; Relander, T.; Lauritzen, G.F.; Jantunen, E.; Hagberg, H.; Anderson, H.; Holte, H.; Osterborg, A.; Merup, M.; Brown, P.; et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J. Clin. Oncol.* 2012, **30**, 3093–3099.
11. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, Federico M, Gisselbrecht C, et al; COMPLETE Investigators. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer*. 2019 May 1;125(9):1507-1517.
12. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MWM, Kersten MJ, Wondereg M, Mutsaers PGNJ, Böhmer LH, Woei-A-Jin FJSH, Visser O, Oostvogels R, Jansen PM, Plattel W, Huls GA, Vermaat JSP, Nijland M. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood*. 2022 Sep 1;140(9):1009-1019.
13. Ye, Y.; Ding, N.; Mi, L.; Shi, Y.; Liu, W.; Song, Y.; Shu, S.; Zhu, J. Correlation of mutational landscape and survival outcome of peripheral T-cell lymphomas. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021, **10**, 9.
14. Piekarz, R.L.; Frye, R.; Prince, H.M.; Kirschbaum, M.H.; Zain, J.; Allen, S.L.; Jaffe, E.S.; Ling, A.; Turner, M.; Peer, C.J.; et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011, **117**, 5827–5834.
15. Coiffier, B.; Pro, B.; Prince, H.M.; Foss, F.; Sokol, L.; Greenwood, M.; Caballero, D.; Morschhauser, F.; Wilhelm, M.; Pinter-Brown, L.; et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: Pivotal study update demonstrates durable responses. *J. Hematol. Oncol.* 2014, **7**, 11.
16. O'Connor, O.A.; Falchi, L.; Lue, J.K.; Marchi, E.; Kinahan, C.; Sawas, A.; Deng, C.; Montanari, F.; Amengual, J.E.; Kim, H.A.; et al. Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: A multicenter phase I study. *Blood* 2019, **134**, 1395–1405.
17. Falchi, L.; Ma, H.; Klein, S.; Lue, J.K.; Montanari, F.; Marchi, E.; Deng, C.; Kim, H.A.; Rada, A.; Jacob, A.T.; et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: A multicenter phase 2 study. *Blood* 2021, **137**, 2161–2170.
18. Haverkos, B.M.; Alpdogan, O.; Baiocchi, R.; Brammer, J.E.; Feldman, T.A.; Capra, M.; Brem, E.A.; Nair, S.M.; Scheinberg, P.; Pereira, J.; et al. Nanatostat (Nstat) and Valganciclovir (VGCV) in Relapsed/Refractory (R/R) Epstein-Barr Virus-Positive (EBV+) Lymphomas: Final Results from the Phase 1b/2 VT3996-201 Study. *Blood* 2021, **138** (Suppl. S1), 623.
19. O'Connor, O.A.; Pro, B.; Pinter-Brown, L.; Bartlett, N.; Popplewell, L.; Coiffier, B.; Lechowicz, M.J.; Savage, K.J.; Shustov, A.R.; Gisselbrecht, C.; et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J. Clin. Oncol.* 2011, **29**, 1182–1189.
20. Amengual, J.E.; Lichtenstein, R.; Lue, J.; Sawas, A.; Deng, C.; Lichtenstein, E.; Khan, K.; Atkins, L.; Rada, A.; Kim, H.A.; et al. A phase 1 study of romidepsin- and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood* 2018, **131**, 397–407.
21. Brammer, J.E.; Zinzani, P.L.; Zain, J.; Mead, M.; Casulo, C.; Jacobsen, E.D.; Gritti, G.; Litwak, D.; Cohan, D.; Katz, D.J.; et al. Duvelisib in Patients with Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma from the Phase 2 Primo Trial: Results of an Interim Analysis. *Blood* 2021, **138**, 2456.
22. Horwitz, S.M.; Moskowitz, A.J.; Mehta-Shah, N.; Jacobsen, E.D.; Khodadoust, M.S.; Ganesan, N.; Drill, E.; Hancock, H.; Davey, T.; Myskowski, P.; Maccaro, C.; Blouin, W.; Schwieterman, J.; Cathcart, E.; Fang, S.; Perez, L.; Ryu, S.; Galasso, N.; Straus, D.; Fisher, D.C.; Kumar, A.; Noy, A.; Falchi, L.; Dogan, A.; Kim, Y.H. and Weinstock, D. The combination of duvelisib and romidepsin (DR) is highly active against relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma with low rates of transaminitis: final results. *Hematological Oncology* 2021, **39**.
23. Iyer, S.P.; Huen, A.; Ai, W.Z.; Jagadeesh, D.; Lechowicz, M.J.; Okada, C.; Feldman, T.A.; Sundaram, R.; Alderuccio, J.P.; Reddy, N.; et al. Safety and Efficacy of Tenalisib Given in Combination with Romidepsin in Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Lymphoma: Final Results from a Phase I/II Open Label Multi-Center Study. *Blood* 2021, **138** (Suppl. S1), 1365.
24. Izutsu K, Makita S, Nosaka K, Yoshimitsu M, Utsunomiya A, Kusumoto S, Morishima S, Tsukasaki K, Kawamata T, Ono T, Rai S, Katsuya H, Ishikawa J, Yamada H, Kato K, Tachibana M, Kakurai Y, Adachi N, Tobinai K, Yonekura K, Ishitsuka K. An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Trial of Valemetostat in Relapsed or Refractory Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Blood*. 2022 Sep 23. Epub ahead of print. Ishitsuka, K.; Izutsu, K.; Maruyama, D.; Makita, S.; Jacobsen, E.D.; Horwitz, S.; Kusumoto, S.; Allen, P.; Porcu, P.; Imaizumi, Y.; et al. First-in-human study of the ezh1 and ezh2 dual inhibitor valemetostat tosylate (ds-3201b) in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. *Hematol. Oncol.* 2021, **39** (Suppl. S2).
25. Foss, F.M.; Porcu, P.; Horwitz, S.M.; Izutsu, K.; Ishitsuka, K.; Kato, K.; Jin, J.; Du, Y.; Inoue, A. A Global Phase 2 Study of Valemetostat Tosylate (Valemetostat) in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL), Including R/R Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL)-Valentine-PTCL01. *Blood* 2021, **138**, 2533.
26. Michot, J.-M.; Mehta, A.; Samaniego, F.; Bachy, E.; Zinzani, P. L.; Prica, A. Colins, G. P.; Ribrag, V.; Wagner-Johnston, N.; El-Sharkawi, D.; et al. PRELIMINARY ANALYSIS OF THE PHASE II STUDY USING TOLINAPANT (ASTX660) MONOTHERAPY IN 98 PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA AND 51 CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA SUBJECTS WITH RELAPSED REFRACTORY DISEASE.. *HemaSphere*. 2022 – Volume 6 – Issue – p 118-119
27. Scarfö I, Frigault MJ, Maus MV. CAR-Based Approaches to Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019 Apr 16;9:259.
28. Iyer, S. P.; Sica, R. A.; Ho, P. J.; Hu, B.; Zain, J.; Prica, A.; Weng, W.-K.; Kim, Y. H.; Khodadoust, M. S.; Palomba, M. L.; et al. THE COBALT-LYM STUDY OF CTX130: A PHASE I DOSE ESCALATION STUDY OF CD70-TARGETED ALLOGENEIC CRISPR-CAS9-ENGINEERED CAR T CELLS IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) T-CELL MALIGNANCIES. *HemaSphere*: June 2022 – Volume 6 – Issue – p 163-164

**VOL 1
NUMÉRO 2
2022**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE
PUBLICATION ET PARTAGEZ NOTRE LIEN
INTERNET SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:**



**INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS
EN NOUS VISITANT AU : CANADIANHEMATOLOGYTODAY.COM**

**NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE
VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2023?**

**ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS EN, OU ENVOYEZ-NOUS UN COURT
ABRÉGÉ**

**INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN PODCAST ? NOUS VOULONS
EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!**

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM