

myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 130-4.

[4] Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal

prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; 14 : 80-6.

[5] Latagliata R, Niscola P, Fianchi L, et al. Pulmonary infections in patients with myelodysplastic syndromes receiving azacitidine treatment. *Blood* 2016 ; 128 : 5544.

[6] Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/

MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses* 2016 ; 59 : 516-9.

[7] Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2017 ; 58 : 2379-86.

doi: 10.1684/hma.2020.1580

Impact de la maladie résiduelle mesurée en prégreffe de moelle chez les adultes avec leucémie aiguë myéloïde et caryotype monosomal

Virgine Eclache

Le caryotype monosomal (MK) – défini par la présence de deux monosomies ou plus hors chromosomes sexuels, ou d'au moins une monosomie combinée à une ou à des anomalies de structure – est associé à un pronostic défavorable dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) de l'adulte. Les LAM avec MK ont une probabilité de survie réduite après traitement par chimiothérapie (survie < 5 % à quatre ans) [1]. Les résultats sont peu améliorés par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et divergent en outre d'une équipe à l'autre [2]. Une équipe de Seattle a posé la question du rôle de la maladie résiduelle (MRD) en prégreffe sur le taux de survie postallogreffe dans un contexte de LAM associée aux MK [3]. Ils ont repris les données de patients de plus de 18 ans ayant présenté une LAM et ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle en première ou deuxième rémission hématologique entre avril 2006 et janvier 2019, et dont les données de cytogénétique et de MRD en cytométrie de flux étaient disponibles. Les résultats de certains de ces patients, qui étaient tous inclus dans des protocoles, ont déjà été partiellement publiés [4]. La MRD était réalisée en préconditionnement sur la moelle avec un test en cytométrie de flux 10 couleurs et un seuil de sensibilité de 0,1 %. Après exclusion des patients n'ayant pas eu

de caryotype initialement ou n'ayant pas donné leur consentement, l'étude a porté sur 606 patients analysables. Les MK représentaient 68 cas (11 %), dont 59 étaient complexes (au moins trois anomalies) et 52 plus complexes avec au moins quatre anomalies ; les caryotypes complexes et plus complexes représentaient respectivement 9 et 4 % des 538 non MK. Les patients avec MK présentaient des taux de globules blancs (GB) plus bas au diagnostic, plus souvent des LAM secondaires et des caryotypes complexes ; leur temps de rémission avant la greffe était plus court et ils étaient plus souvent greffés en première rémission. Les patients avec MK étaient plus souvent positifs en MRD avant la greffe que les autres patients (49 versus 18 % p < 0,001) et présentaient plus souvent des anomalies cytogénétiques résiduelles (44 versus 13 % p < 0,001).

À la date d'analyse (fin octobre 2019), 200 patients (dont 41 LAM-MK) ont rechuté et 172 (dont 39 LAM-MK) sont décédés. Après analyses de régression uni- ou multiparamétrique non ajustées, les hazard ratios (HR) du risque de rechute (R), de survie sans rechute (SSR) et de survie globale (SG) des LAM-MK versus non-MK sont respectivement de 2,78, 2,20 et 2,22. Les mêmes analyses en ce qui concerne les patients avec une MRD positive ou négative avant la greffe est de 4,56 pour la rechute, 3,06 pour la SSR et 2,4 pour la SG. Après ajuste-

ment sur d'autres paramètres significatifs tels que l'âge, le taux de GB initial, la cytogénétique et le type de conditionnement, le fait d'avoir une MRD positive avant greffe est associé à un R plus élevé (HR = 3,88, p < 0,001), une SSR plus courte (HR = 2,72, p < 0,001) et une SG plus courte (HR = 2,03, p < 0,001) que les patients ayant une MRD négative.

Cette étude montre que l'obtention d'une MRD négative avant la greffe est fondamentale, en particulier dans le groupe de patients ayant une LAM-MK, avec un risque de rechute à trois ans de 46 %, contre 72 % pour ceux ayant une MRD positive en prégreffe, une survie à trois ans de 43 %, contre 15 %. En comparaison les LAM non-MK ont un risque de rechute à trois ans de 64 % lorsque la MRD est positive (contre 20 % lorsqu'elle est négative) et une survie de 38 % (contre 64 %). Malgré l'absence de randomisation entre les types de conditionnement, et l'absence de données concernant les mutations (*NPM*, *FLT3* *CEBPA* et surtout *TP53*) ces résultats incitent à obtenir une rémission complète de bonne qualité même chez les patients avec caryotype complexe ou monosomal pour les conduire ensuite à la greffe dans les meilleures conditions possible. Il faut donc espérer que les nouveaux traitements ciblés, seuls ou en association, seront bénéfiques à ces patients de très hauts risques.]



Références

- [1] Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, *et al.* Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4791-7.
- [2] Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WLJ, *et al.* Comparative analysis of the value of allogeneic

hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2140-6.

- [3] Morsink LM, Othus M, Bezerra ED, *et al.* Impact of pretransplant measurable residual disease on the outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult

monosomal karyotype AML. *Leukemia* 2020 ; 34 : 1577-87.

- [4] Walter RB, Gooley TA, Wood BL, *et al.* Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1190-7.

doi: 10.1684/hma.2020.1581

Le ruxolitinib : une alternative thérapeutique à privilégier pour la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ? [1]

Anthony Levy
Deborah Desmier

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë reste aujourd'hui une complication majeure après réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements efficaces sont insuffisants alors que cette complication, potentiellement létale à court ou moyen terme, concerne la moitié des patients allogreffés. Environ 30 à 60 % des patients répondent à un traitement de première ligne par corticoïdes systémiques à haute dose et peu de traitements ont montré une efficacité significative dans les cas de GvH aiguë corticorésistante [2], à l'exception du ruxolitinib. Dans un essai de phase II (REACH1), le ruxolitinib a montré un taux de réponse globale de 54,9 % à 28 jours dans le cas de GvH aiguë corticorésistante de grade II-IV, mais cette étude ne comprenait pas de groupe contrôle [3]. REACH2, essai de phase III randomisé et multicentrique, a comparé l'efficacité et la toxicité du ruxolitinib à ceux d'un traitement au choix de l'investigateur parmi neuf communément utilisés dans les cas de GvH aiguë corticorésistante.

D'avril 2017 à mai 2019, 309 patients ≥ 12 ans présentant une GvH aiguë corticorésistante de grade II-IV ont été randomisés en 1:1 entre

le groupe ruxolitinib (n = 154) et le groupe contrôle (n = 155). Cette randomisation était stratifiée en fonction du grade de la GvH. La corticorésistance était définie par une progression de la GvH après au moins trois jours de corticothérapie systémique haute dose associée ou non à un inhibiteur de calcineurine, par l'absence de réponse partielle à sept jours de corticothérapie ou la récurrence en cours de décroissance de la corticothérapie. Étaient exclus les patients avec une hémopathie en rechute postallogreffe, ceux qui présentaient une infection active non contrôlée, et ceux ayant eu plus d'une ligne de traitement pour la GvH au préalable. Ils devaient aussi ne pas avoir reçu de ruxolitinib en postallogreffe, quel que soit le motif. Dans le groupe expérimental, le ruxolitinib était donné à la dose de 10 mg *per os*, deux fois par jour. Dans le groupe contrôle, l'investigateur avait le choix parmi plusieurs traitements usuels tels que le sérum antilymphocytaire, la photothérapie extracorporelle, de faibles doses de méthotrexate, des inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus), le mycophénolate mofétil, etc. Il était permis de diminuer les doses de ruxolitinib à J56 si une réponse était obtenue et un crossover du groupe contrôle vers le ruxolitinib était autorisé si il n'y avait pas de réponse à J28 ou une perte de la réponse. Le critère de jugement

principal était l'obtention d'une réponse globale à J28. La durée de réponse, l'obtention d'une réponse prolongée à 56 jours, la survie sans échec du traitement (définie par le délai de rechute/progression de l'hémopathie post-randomisation, le décès non lié à la rechute et l'introduction d'un nouveau traitement systémique pour la GvH aiguë) et la survie globale étaient comparées dans un second temps.

Le taux de réponse globale à J28 était significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe contrôle, avec respectivement 62 *versus* 39 % des patients en réponse (odds ratio [OR] : 2,64 ; IC95% : 1,65-4,22 ; p < 0,001). Ce gain significatif en faveur du ruxolitinib était aussi observé à J56 puisqu'une réponse globale et durable était observée chez 40 % des patients appartenant au groupe expérimental contre 22 % dans le groupe contrôle (OR : 2,38 ; IC95% : 1,43-3,94, p < 0,001). La survie sans échec du traitement était aussi plus longue avec le ruxolitinib qu'avec les autres traitements communément utilisés dans les GvH corticorésistantes : respectivement cinq et un mois. Cette efficacité n'était pas au détriment du contrôle de l'hémopathie, car seulement 13 % des patients ont rechuté à 18 mois dans le groupe ruxolitinib, contre 19 % dans le groupe contrôle. La survie globale