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

Agents agonistes de la thrombopoïétine

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

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

Autres molécules en développement

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

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

Références

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

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

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

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

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

Jean Lemoine

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

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

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

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

ainsi que d'étudier les facteurs de risque de telles infections dans cette population [2].

Cinq études s'étaient auparavant intéressées à l'incidence des IFI sous hypométhylants pour LAM ou SMD (tableau 1).

Il s'agit ici d'une étude monocentrique de l'université de Pennsylvanie, s'intéressant aux patients ayant reçu, entre 2010 et 2017, au moins deux cycles d'azacitidine ou de décitabine (fin de commercialisation en France) dont l'indication était une LAM, un SMD avec un R-IPSS au moins intermédiaire 1 ou une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec un CPSS au moins intermédiaire 2. Les patients étaient exclus s'ils recevaient une prophylaxie antifongique ou un traitement curatif antifongique à l'introduction de l'hypométhylant.

L'analyse s'est portée sur 203 patients dont l'âge moyen était de 69 ans. L'indication était une LAM (51 %), un SMD (46 %) ou une LMMC (3 %). L'agent hypométhylant utilisé était, dans 70 % des cas, l'azacitidine. Un quart des patients

étaient neutropéniques à l'initiation du traitement.

Les auteurs rapportent 20 cas d'IFI, soit une incidence de 9,6 % dans leur centre. Selon les critères EORTC/MSG 2008 utilisés, 13/20 de ces IFI (65 %) étaient classées comme *possibles*, 4/20 (20 %) comme *probables* et 3/20 (15 %) comme *prouvées*. Le plus souvent, le diagnostic infectieux était porté tôt après l'initiation de l'agent hypométhylant, lors du troisième cycle de façon médiane, période durant laquelle les patients répondeurs sont le plus cytopéniques. Douze de ces vingt IFI se déclaraient sous azacitidine contre 8/20 sous décitabine. Dans cette étude, le facteur de risque principal de développer une IFI était la neutropénie profonde à C1J1 définie par des PNN < 500/mm³, c'est-à-dire à l'état basal du fait de l'hémopathie sous-jacente. En effet, les patients avec neutropénie profonde à l'initiation de l'agent hypométhylant avaient un risque d'IFI de 20,4 % – contre 5,8 % dans le cas contraire ($p = 0,0051$). Il est également rapporté un surrisque d'IFI chez

les patients ayant un SMD post-traitement par rapport à un SMD *de novo* mais les neutropénies plus fréquentes à l'état basal dans le groupe post-traitement constituent un biais de confusion non négligeable. L'exposition prolongée aux corticoïdes et les antécédents d'IFI traitées ne ressortent pas comme facteurs de risque dans cette étude, bien qu'ils soient des éléments classiquement pris en compte en pratique clinique. Sur les 20 IFI rapportées, au moins deux ont été la cause du décès, rappelant la sévérité de ces infections sur les terrains d'hémopathies myéloïdes.

En conclusion, les patients traités par agents hypométhylants pour une LAM ou un SMD constituent une population à risque d'IFI, potentiellement fatales. Certains facteurs de risque d'IFI n'ont possiblement pas été mis en évidence dans cette étude, mais il paraît clair que la neutropénie profonde avant l'initiation du traitement écrase ces autres facteurs éventuels. Il n'est pas exclu chez ces patients que les IFI préexistent à l'introduction de l'hypométhylant de façon asymptomatique et que le traitement précipite les manifestations cliniques permettant d'établir le diagnostic uniquement *a posteriori*. Des stratégies de prophylaxie antifongique doivent être discutées, au moins dans cette sous-population en surrisque, en restant attentif aux interactions médicamenteuses possiblement occasionnées]

Références

[1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 1813-21.

[2] Kim GYG, Burns J, Freyer CW, et al. Risk of invasive fungal infections in patients with high-risk MDS and AML receiving hypomethylating agents. *Am J Hematol* 2020 ; 95 : 792-8.

[3] Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with

Tableau 1

Études antérieures.		
Référence	Population	Incidence des IFI
Merkel <i>et al.</i> , 2013 (N = 184) [3]	SMD et LAM traités par AZA	6/184 = 3,3 %
Falantes <i>et al.</i> , 2014 (N = 64) [4]	SMD et LAM traités par au moins 2 cycles d'AZA	8/64 = 12,5 %
Latagliata <i>et al.</i> , 2016 (N = 146) [5]	SMD traités par AZA	21/146 = 14,4 %
Pomares <i>et al.</i> , 2016 (N = 121) [6]	SMD et LAM traités par AZA	4/121 = 3,3 %
Trubiano <i>et al.</i> , 2017 (N = 68) [7]	SMD et LAM traités par AZA	6/68 = 8,8 %

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.]