

Le diagnostic concomitant fréquent des LLC et NMP pourrait être lié à la sensibilité de l'hématologue au dépistage de ces pathologies, notamment de LLC potentiellement asymptomatiques (non décrit dans l'article), et le suivi clinique des NMP devrait ainsi comporter la palpation systématique des aires ganglionnaires. L'existence d'un progéniteur pathologique précédant la différenciation lymphoïde/myéloïde et porteur de ces mutations de gènes touchant à l'épigénétique serait une explication séduisante pour expliquer un surrisque de LAI en cas de NMP.

Au total, l'article donne un éclairage sur le sujet des associations NMP/HL

via une cohorte importante au vu de la faible incidence de ces associations, et il en ressort des pistes physiopathologiques à creuser. Un registre spécifique de tissu a ainsi été créé au Danemark pour avancer dans ce domaine. Le clinicien doit rester sensible à la possibilité d'une double hémopathie, d'autant plus que la SG des HL faisant suite aux NMP serait moins bonne.]

Références

- [1] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016 ; 64 : 103-12.
- [2] Landtblom AR, Bower H, Andersson TM-L, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. *Leukemia* 2018 ; 32 : 2203-10.
- [3] Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1416-30.
- [4] Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, et al. Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin. *Haematologica* 2017 ; 102 : e148-51.
- [5] Holst JM, Plesner TL, Pedersen MB, et al. Myeloproliferative and lymphoproliferative malignancies occurring in the same patient: a nationwide discovery cohort. *Haematologica* 2019 ; 105 : 2432-9.
- [6] Bellei M, Chiattoni CS, Luminari S, et al. T-cell lymphomas in South America and Europe. *Rev Bras Hematol E Hemoter* 2012 ; 34 : 42-7.

Leucémie aiguë myéloïde avec mutation FLT3-TKD : bon ou mauvais pronostic ? Analyse du sous-groupe de l'essai RATIFY [1]

Laly Nsiala
Jose Miguel Torregrosa Diaz
Maria Pilar Gallego Hernanz

L'identification et la caractérisation de mutations moléculaires chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), ont permis d'améliorer la stratification de ces patients en termes de pronostic et le développement de thérapies ciblées. La mutation *FMS-like tyrosine kinase* (FLT3) est présente chez environ 35 % des LAM nouvellement diagnostiquées, et comprend les mutations FLT3-ITD, représentant 20 à 35 % des LAM du sujet jeune, et FLT3-TKD, identifiée chez 8 % des patients. On les observe fréquemment en association avec d'autres mutations comme celle du gène de la nucléophosphine (*NPM1*) et les réarrangements du CBF (pour *core binding factor*). Si l'impact pronostique défavorable de la mutation FLT3-ITD est bien connu, et que cette dernière fait partie des mutations à rechercher en analyse de routine selon les recommandations

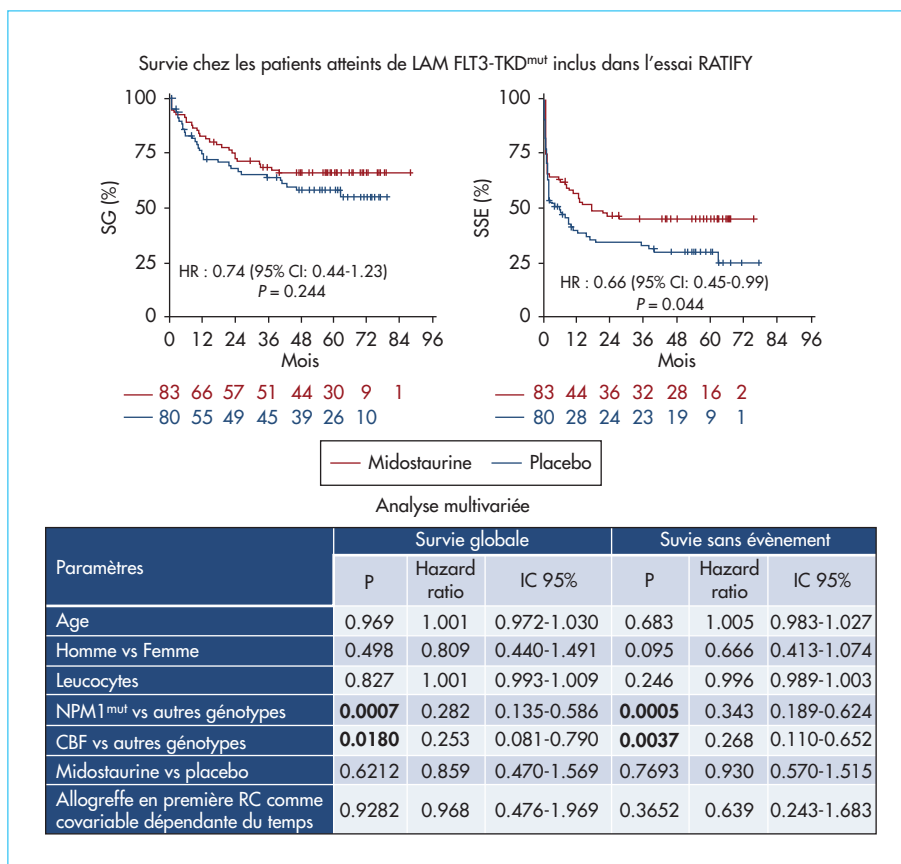
de l'European Leukemia Network (ELN), 2017 [2], l'impact de la mutation FLT3-TKD est plus incertain, sa fréquence plus faible rendant difficile la constitution d'une grande cohorte de patients.

La midostaurine est un inhibiteur multikinase de type I dont l'efficacité, en association avec la chimiothérapie, a été démontrée dans l'essai RATIFY [3]. Cette étude était randomisée multicentrique en double aveugle ; les patients y étaient randomisés pour recevoir de la midostaurine ou un placebo à la posologie de 50 mg deux fois par jour, de J8 à J21, à l'induction en association à la chimiothérapie intensive standard type 3+7 puis en consolidation (quatre cycles de 28 jours) en association à de la cytarabine haute dose. Les patients en rémission recevaient également 12 cycles de maintenance comprenant de la midostaurine (ou placebo) aux mêmes doses, avec une survie médiane significativement plus longue chez les patients à FLT3 muté traités par midostaurine (74,7 versus

25,6 mois, $p = 0,009$). Ces données ont abouti en 2017 à une autorisation de mise sur le marché de la midostaurine pour les patients présentant une LAM FLT3 mutée, en association à la chimiothérapie conventionnelle en phase d'induction et de consolidation.

L'objectif de cette étude ancillaire était, par une analyse post-hoc du sous-groupe FLT3-TKD de l'essai RATIFY, de déterminer l'impact pronostique et le rôle de la midostaurine dans ce sous-groupe de population. Cent soixante-trois (163) patients présentant une mutation FLT3-TDK dans l'essai RATIFY ont été inclus. Avec une médiane de suivi de 60,7 mois, le taux de survie sans événement (SSE) à cinq ans était significativement plus élevé dans le groupe traité par midostaurine versus placebo (45,2 versus 30,1 %, $p = 0,044$, hazard ratio [HR] : 0,66, IC95% : 0,45-0,99) (figure 1). Une tendance similaire a été observée sur la survie sans progression (SSP) avec un taux à cinq ans de 67,3 versus 53,4 % ($p = 0,089$, HR, 0,60; IC95 %

FIGURE 1



Données de survie des patients atteints de LAM FLT3-TKD^{muté} inclus dans l'essai RATIFY.

[0,34-1,08]). En revanche, il n'a pas été montré de bénéfice sur le pourcentage de réponse complète (68,8 *versus* 60 %, $p = 0,321$), ni sur le taux de survie globale (SG) à cinq ans (65,9 *versus* 58,0 % $p = 0,244$, HR : 0,74, IC95% : 0,44-1,23). Cela peut être dû, d'une part, à l'efficacité du rattrapage par une seconde ligne de chimiothérapie dans ce groupe de population connu pour être chimiosensible, et, d'autre part, à la réalisation d'une allogreffe en première rémission chez environ 38 % des patients.

En analyse multivariée ajustée sur la réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la présence d'un variant NPM1^{muté} (50 % des patients) et celle d'un réarrangement de CBF (28 % des patients) étaient des facteurs indé-

pendants de bon pronostic en termes de SG et de SSE, avec notamment dans le groupe NPM1^{muté}/FLT3-TKD une SG à cinq ans de 70 %. On pourrait donc, par analogie à l'actuelle classification de l'ELN 2017, moduler le mauvais pronostic a priori de la présence de la mutation FLT3-TKD à son association ou non à la mutation NPM1. En effet selon l'ELN2017, la présence d'une mutation de NPM1 en association à un taux de FLT3-ITD bas ($< 0,5$) ou élevé $\geq 0,5$ est associée à un pronostic favorable et intermédiaire respectivement. Une analyse des résultats de cette étude en sous-groupe pourrait permettre de considérer les patients présentant une association FLT3-TKD/NPM1^{muté}, comme étant de pronostic plutôt

favorable. Des données similaires ont été rapportées dans une étude rétrospective française [4] incluant 126 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, dans laquelle la présence d'une mutation FLT3-TKD en association à une mutation NPM1 était associée à un pronostic favorable.

Ces résultats restent néanmoins à prendre avec prudence, l'effectif du sous-groupe présentant une mutation FLT3-TKD n'ayant pas été initialement choisi pour réaliser ce type d'analyse (puissance statistique non adaptée). D'autre part, les données de survie ont été censurées sur la réalisation d'une allogreffe, participant aussi au manque de puissance pour conclure à une différence entre les deux groupes.

En conclusion le mauvais pronostic de la présence d'une mutation FLT3-TDK est à nuancer. D'une part, la midostaurine a un impact significativement positif en termes de SSP, et son utilisation en première ligne est à favoriser. Des analyses sur une cohorte plus importante pourraient permettre d'évaluer son impact sur la SG dans ce sous-groupe. D'autre part, la co-occurrence d'autres mutations comme la mutation NPM1 ou les réarrangements du CBF permet

de moduler le pronostic initialement défavorable. L'impact d'autres mutations (notamment la co-occurrence de la mutation du gène *CCAAT/enhancer binding protein α* [CEBPα], identifiée chez 7 à 8 % des patients) reste à définir.]

Références

[1] Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a sub analysis from the RATIFY trial. *Blood Adv* 2020 ; 4 : 4945-54.

[2] Dohner H, Estey E, Grimwade A, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129 : 424-47.

[3] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutations. *NEJM* 2017 ; 377 : 454-64.

[4] Perry M, Bertoli S, Rocher C, et al. FLT3-TKD mutations associated with NPM1 mutations define a favorable-risk group in patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 ; 18e545-50.

Étude CLL14 : l'avantage est donné aux thérapies ciblées dans la leucémie lymphoïde chronique en première ligne des patients unfit !

Laura Cailly
Cécile Tomowiak

Depuis plusieurs années, à la suite de l'étude CLL11, le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) des patients de bon pronostic mais avec comorbidités (*unfit*) est l'association immunochimiothérapique d'obinutuzumab (GA101) et de chlorambucil (CLB) [1]. Pour autant, des thérapies ciblées émergentes ont récemment montré leur supériorité, y compris chez les patients de mauvais pronostic. Ces nouvelles options thérapeutiques requièrent cependant une exposition au long cours, qui expose au risque d'effets secondaires (toxicités, interactions médicamenteuses, développements de résistances) et engendre des coûts importants. C'est pourquoi des stratégies sans chimiothérapie sont actuellement développées, où sont associés des traitements ciblés et de l'immunothérapie pour une durée fixe.

CLL14 a été la première étude multicentrique (21 pays) prospective randomisée de phase III comparant l'association de thérapies ciblées

– vénétoclax (VEN) et GA101 pendant une durée fixe de 12 mois – au traitement standard par immunochimiothérapie CLB-GA101, chez des patients *unfit* LLC en première ligne, quels que soient leurs facteurs de risque – caryotype complexe, statut muté ou non de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgHV), présence ou non d'une altération de *TP53* [2]. La randomisation était stratifiée selon leur stade de Binet et leur région géographique. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Un des critères de jugements secondaires concernait la maladie résiduelle (MRD).

Entre août 2015 et août 2016, un total de 432 patients ont été randomisés : 216 patients dans chaque bras. Avec une médiane de suivi de 39,6 mois, les patients dans le groupe VEN-GA101 avaient une SSP non atteinte *versus* 35,6 mois dans le groupe CLB-GA101 ($p < 0,0001$). La SSP à trois ans était de 81,9 % dans le bras VEN-GA101 contre 49,5 % dans le bras CLB-GA101 ($p < 0,0001$). Il n'y avait aucune différence significative selon les groupes de risques (mutation *TP53*, réarrangement IgHV). À trois ans de la fin du

traitement, parmi les 21 patients en progression du groupe VEN-GA101, neuf (4 %) étaient sous une seconde ligne thérapeutique contre 20 % du groupe CLB-GA101 (44 patients des 102 en progression).

L'analyse de la survie globale montrait un taux de décès similaire dans les deux groupes (13 %).

La MRD dans le sang périphérique était plus profonde dans le bras VEN-GA101 : indétectable chez 76 % des patients sous VEN-GA101 contre 35 % des patients sous CLB-GA101 à trois mois et 47 % dans le bras VEN-GA101 contre seulement 7 % dans le bras CLB-GA101 à 18 mois. De plus, le temps médian de conversion de la MRD (du statut d'indétectable à détectable) n'était pas atteint dans le groupe VEN-GA101 alors qu'il était de six mois dans le groupe CLB-GA101.

Le principal effet indésirable (EI) de grade 3 ou 4 était les neutropénies (53 % sous VEN-GA101 et 48 % sous CLB-GA101) ; venaient ensuite les réactions liées à la perfusion de GA101 et les thrombopénies. Les réductions de doses des traitements *per os* de l'étude étaient principalement dans le groupe VEN-GA101 (20 %) contre 8 % dans le groupe