

lisation correspondait à CPX-351 65 unités/m² à J1 et à J3, indépendamment du groupe de traitement, avec quatre cures de consolidation maximum. Pour rappel, les doses de CPX-351 administrées dans l'essai pivot étaient identiques à celles prévues dans le bras 100 unités/m² de cette nouvelle étude.

Entre juin 2015 et décembre 2018, 56 patients ont été inclus : 16 dans le groupe CPX-351 50 unités/m², 24 dans le groupe 75 unités/m² et 16 dans le groupe 100 unités/m². L'âge médian était de 69 ans (55-84 ans). La médiane du nombre de facteurs de risque de mortalité en induction était de deux (1-5). En particulier, 27 % des patients étaient PS 2-3 et 54 % avaient une cytogénétique défavorable selon ELN ; 82 % avaient été traités préalablement par agents hypométhylants. Une tendance – non statistiquement significative – était rapportée pour un taux de réponse croissant selon l'escalade de dose croissante avec un taux de rémission complète de 19, 25 et 44 % respectivement. Cinquante pour cent (50 %) des patients non traités préalablement par hypométhylants obtenaient une RC/RCi, contre 30 % des patients traités préalablement. La réponse était maintenue 8,9 mois en médiane ; elle était plus courte dans le groupe 50 unités/m² : 5,3 mois. Cinq patients ont reçu une allogreffe

secondairement. La survie globale était de 4,3 mois dans le groupe 50 unités/m², contre 8,6 et 6,2 mois, respectivement, dans les groupes 75 et 100 unités/m². Quatorze patients avaient plus de 75 ans dans cette étude, catégorie non incluse dans l'essai pivot, et avaient trois facteurs de risque de mortalité en induction en médiane. Chez ces patients, le taux de RC/RCi était de 43 %, la mortalité à J60 était de 29 %, contre 20 % sur l'ensemble des patients, avec une survie globale de 7,1 mois.

Sur l'ensemble des patients, 70 % déclaraient des toxicités de grade 3-4 avec 34 % de neutropénies fébriles, 23 % de pneumopathies et 16 % de sepsis.

Cet essai suggère que des patients à critères élargis par rapport à l'étude pivot pourraient bénéficier d'un traitement par CPX-351 dans le contexte de LAM de mauvais pronostic avec un taux de toxicité de grade 3-4 non négligeable. D'autre part, cette étude est à mettre en perspective avec les résultats récemment rapportés de l'essai de phase III du traitement par la combinaison azacitidine et vénétoclax des LAM chez les sujets âgés fragiles non éligibles à une chimiothérapie conventionnelle [5]. À noter que dans l'essai azacitidine-vénétoclax, 75 % des LAM étaient des LAM *de novo*, avec seulement 16 % de LAMm et 9 %

de LAMt. L'exposition préalable à des agents hypométhylants était de plus un critère d'exclusion. La prise en charge des LAM du sujet âgé fragile est donc un domaine de recherche clinique dynamique. En pratique, les indications thérapeutiques doivent tenir compte de critères liés au patient comme son âge et ses fragilités, et de critères liés à la LAM *de novo* versus secondaire, cytogénétique, traitements reçus antérieurement.]

Références

- [1] Lim W-S, Tardi PG, Dos Santos N, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res* 2010 ; 34 : 1214-23.
- [2] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2684-92.
- [3] Issa GC, Kantarjian HM, Xiao L, et al. Phase II trial of CPX-351 in patients with acute myeloid leukemia at high risk for induction mortality. *Leukemia* 2020 ; 34 : 2914-24.
- [4] 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 ; 106 : 1090-8.
- [5] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 617-29.

Promesses de l'association dasatinib-blinatumomab en traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphia

Nicolas Stocker

L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase ABL (ITK) a considérablement amélioré le devenir des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec présence d'un chromosome Philadelphia (LAL Ph⁺) [1]. Le groupe coopérateur italien GIMEMA a notamment déve-

loppé une stratégie d'induction sans chimiothérapie, associant des corticoïdes et un traitement par ITK, permettant d'obtenir des taux de réponse hématologique complète proches de 95 % [2]. Afin d'optimiser la profondeur de la réponse et de réduire la charge tumorale résiduelle, les auteurs de cette étude ont évalué l'adjonction d'une conso-

lisation par blinatumomab (anticorps monoclonal bispécifique anti-CD3 et anti-CD19) à une stratégie d'induction par corticoïdes et dasatinib chez des patients au diagnostic d'une LAL Ph⁺ [3].

Entre mai 2017 et janvier 2019, 63 patients ont été inclus dans cette étude de phase II. Les patients recevaient sept jours de corticoïdes,

suivis d'un traitement oral par dasatinib (140 mg/j, de J8 à J85), puis d'une consolidation par blinatumomab (28 µg/j). L'âge médian de la population était de 54 ans (24-82) et la leucocytose médiane au diagnostic était de 13 000 leucocytes/mm³ (600-88 000). Quarante et un patients présentaient un transcrite de fusion p190, 17 un transcrite p210 et cinq patients présentaient les deux transcrits. Sur le plan moléculaire, la délétion *IKZF1* était l'aberration la plus fréquente (54 %), suivie des mutations de *CDKN2A/CDKN2B* (28 %), de *PAX5* (22 %), de *RB1* (13 %) et de *EBF1* (11 %).

Au terme du traitement d'induction, 98 % des patients (n = 62) étaient en réponse hématologique complète et 29 % (n = 17) en réponse moléculaire complète. Cinquante-six patients ont reçu deux cycles de blinatumomab avec un délai médian d'administration de 10 jours (7-41) au décours de l'induction. Après deux cycles de blinatumomab, 60 % des patients étaient en réponse moléculaire complète (52 % en intention de traiter). Le taux de patients en réponse moléculaire était amélioré par la réalisation de cycles

supplémentaires de blinatumomab (70 % à trois cycles et 81 % à quatre). La présence d'un transcrite de fusion p190, d'un transcrite p210 ou d'une délétion *IKZF1* n'influençait pas significativement ces résultats. Avec un suivi médian de 18 mois (1-25), les taux de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) étaient respectivement de 95 % (95%CI : 80-97) et de 88 % (95 % CI ; 80-97). Les résultats étaient comparables en présence d'un transcrite de fusion p190 ou p210. En revanche, la présence d'une délétion *IKZF1* associée à une autre mutation impactait significativement la SG et la SSP, par rapport aux patients sans délétion *IKZF1* (82 *versus* 100 % et 64 *versus* 100 % respectivement). De manière intéressante, six mutations *ABL1*, détectées chez des patients en progression moléculaire au terme du traitement d'induction étaient éliminées par le traitement par blinatumomab.

En termes de tolérance clinique, les principaux effets indésirables de grade ≥ 3 étaient des réactivations virales à cytomégalovirus (n = 6), des infections (n = 6) et des neutropénies (n = 4). Vingt-quatre

patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au décours de la consolidation par blinatumomab : neuf ont développé une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë, un patient une GVH chronique. La mortalité liée à la transplantation était de 4 % (un décès).

En conclusion, cette étude de phase II révèle une efficacité impressionnante pour cette stratégie sans chimiothérapie, en termes de taux de réponse moléculaire complète et de SG, avec un profil de tolérance acceptable chez des patients atteints d'une LAL Ph⁺ nouvellement diagnostiquée.]

Références

- [1] Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 ; 19 : 150-5.
- [2] Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 6521-8.
- [3] Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-Positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1613-23.

Néoplasies myéloprolifératives et hémopathies lymphoïdes : une association rare mais une même origine clonale ?

Christophe Nicol
Jean-Christophe Ianotto

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) et les hémopathies lymphoïdes (HL) sont deux groupes de cancer, subdivisées en plusieurs pathologies avec un pronostic et une prise en charge très différents. Ces pathologies restent peu fréquentes, notamment en France [1]. Il a déjà été démontré que les patients porteurs d'une NMP avaient un risque majoré d'HL [2], mais l'association

des deux pathologies reste considérée comme très rare, généralement décrite dans des cas cliniques ou de petites séries rétrospectives. De même, il n'a pas été à ce jour prouvé de lien physiopathologique entre NMP et HL, même si ces pathologies partagent quelques mutations similaires (*IDH2*, *DNMT3A*, *TET2*) [3, 4].

Afin de mettre en avant un éventuel lien entre ces hémopathies, Holst et al. ont utilisé le registre danois des pathologies qui fournit des données

épidémiologiques et pronostiques fiables à l'échelle d'une population bien décrite (100 % de la population entre 1977 et 2015) [5].

Les NMP incluses comportaient la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE), la myélofibrose primitive (MFP), la leucémie myéloïde chronique (LMC) et les NMP inclassables (NMP-i). Toutes les HL ont été incluses, sauf le myélome multiple. Les patients étaient inclus si le diagnostic de la NMP avait été fait avant ou dans les