

suis 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/mm<sup>3</sup> (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'influçait 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  $\geq 3$  étaient des réactivations virales à cytomégalo virus (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<sup>+</sup> 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

Tableau 1

Représentation des doubles pathologies néoplasie myéloproliférative/hémopathie lymphoïde						
	PV	TE	MFP	LMC	NMP-i	Total
Leucémie lymphoïde chronique	8	6	2	1	14	31
Lymphome B diffus à grandes cellules	8	2	2	2	6	20
Lymphome B de bas grade « indéterminé »	4	-	3	-	4	11
Lymphome anaplasique à grandes cellules (T)	-	-	1	-	-	1
Lymphome angio-immunoblastique T	2	2	1	-	3	8
Maladie de Waldenström	-	1	4	2	3	10
Lymphome lymphoblastique	-	-	-	5	-	5
Lymphome des zones marginales	-	-	1	-	4	5
Lymphome de Hodgkin	-	1	-	1	-	2
Lymphome folliculaire	-	1	-	1	-	2
Lymphome du manteau	-	-	-	-	1	1
Lymphome cérébral primitif	-	-	-	1	-	1
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>97</b>

LMC : leucémie myéloïde chronique. NMP-i : néoplasie myéloproliférative inclassable. MFP : myélofibrose primitive. PV : polyglobulie de Vaquez. TE : thrombocytémie essentielle

six mois suivant le diagnostic de l'HL, afin d'exclure des pathologies secondaires aux traitements. Afin de lever les doutes sur les diagnostics parfois anciens, toutes les histologies des NMP/HL ont été relues par un anatomopathologiste référent dans les HL à la lumière de la classification 2017 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). De l'immunohistochimie et des recherches complémentaires de mutations ont pu être réalisées. Ceci a conduit à exclure les patients de 1977 à 1990 à cause d'un nombre d'échantillons insuffisant et/ou de piètre qualité. À partir des 26 736 patients du fichier initial diagnostiqués avec une NMP, la cohorte finale comporte donc 97 patients (0,36 %) avec une double pathologie NMP/HL.

L'âge médian au diagnostic de la NMP était de 71 ans. Les NMP impliquées étaient surtout des NMP-I (36 %) ; venaient ensuite les

formes classiques : PV (23 %), MFP (14 %), TE et LMC (13 % chacun). Les HL les plus fréquentes étaient la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (32 %) puis les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) (21 %), en cohérence avec leur représentation au sein des HL de la population générale [1] (tableau 1). De façon attendue, les lymphomes T périphériques ne représentaient que 9 % (9/97) des cas, mais 8/9 étaient des lymphomes angio-immunoblastiques (LAI). Cette fréquence des LAI est estimée à 5-7 fois la valeur attendue dans la population [6]. Ces LAI présentaient des mutations des gènes *TET 2* (60%), *IDH2* (60 %), *DNMT3A* (60 %) et *RHOA* (80 %). Les mutations de *DNMT3A* et de *TET2* ont été identifiées dans des progéniteurs précédant la différenciation T/B alors que *IDH2* et *RHOA* l'étaient plus en aval. Finalement, 64 % des diagnostics d'HL et de NMP

étaient synchrones, en particulier pour 77 % des patients LLC. Les LDGCB et lymphomes T périphériques étaient diagnostiqués en moyenne 1,5 an et 2,8 ans après le NMP. Ainsi, 90 % des diagnostics d'HL ont été faits dans les cinq ans suivant le diagnostic de la NMP. La survie à cinq ans des NMP avec LDGCB était à 19 %, contre 34 % dans une cohorte de référence appariée dans les LDGCB seuls. La survie à cinq ans des NMP avec LLC était de 65 %, comparée aux 79 % d'une cohorte danoise historique de 2012-2017. Aucune différence de survie entre les LAI seuls ou associés à un NMP n'a été retrouvée.

Cet article confirme la rareté de cette double association de pathologies, et souligne que les HL auraient une survie globale (SG) plus faible en cas de NMP préexistante, tant avec un lymphome agressif (LDGCB) qu'avec une hémopathie plus indolente (LLC).

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 nucléophosphime (*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 %