Réponse aux inhibiteurs de tyrosines kinases des patients avec néoplasies myéloïdes et transcrits rares

Virginie Eclache

La classification 2017 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un sous-groupe d'hémopathies myéloïdes ou lymphoïdes avec éosinophilie et remaniements de tyrosines kinases (TK) *PDGFR-A* ou *-B*, *FGFR1* ou avec fusion *PMC1-JAK2* (MLN-Eo) [1]. Les inhibiteurs de TK (ITK) sont particulièrement efficaces dans le traitement des hémopathies avec fusion *FIP1L1-PDGFRA* ou *ETV6-PDGFRB* avec des rémissions durables. Au contraire, les hémopathies avec remaniements de *FGFR1* ou de *JAK2* se présentent de façon plus agressive et ont une sensibilité variable aux ITK, ce qui amène plus souvent à proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aux patients concernés. Les caractéristiques cliniques et les évolutions de patients avec fusions *PMC1-JAK2* résultant de la translocation (8;9)(p22;p24) ([8;9][p22;p24]) et de *BCR-JAK2* résultant de la t(9;22)(p24;q11) ont été rapportées dans la littérature mais seules de rares publications se sont intéressées à leur réponse au traitement par le ruxolitinib (Ruxo). D'autre part, la fusion *ETV6-ABL*1 résultant de la t(12;22)(p13;q34) simple ou complexe est rapportée dans un contexte de leucémie chronique atypique ou de syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique (MPN/MDS) ou d'hyperéosinophile chronique (HEo) chez l'adulte. L'efficacité des inhibiteurs d'*ABL1* dans ce contexte est rapportée sous forme de cas cliniques ou de petites séries. Une équipe européenne s'est intéressée à une série de patients présentant ces remaniements rares. À partir de registres des pathologies éosinophiles et mastocytaires allemands, anglais et suisses, 18 patients bien documentés ont été recensés, dont huit avec *PMC1-JAK2,* 1 *BCR-JAK2,* 9 *ETV6*-ABL1 et ayant reçu au moins un ITK [2].

Les patients avec fusion impliquant le locus *JAK2* étaient âgés de 63 ans en médiane (29-73 ans), huit sur neuf étaient des hommes ; sept se présentaient en phase chronique (PC) et deux en phase blastique (PB) – l'une myéloïde l'autre lymphoïde. Tous les patients étaient hyperleucocytaires (10-55 G/L, m : 29 G/L), cinq sur huit présentaient une hyperéosinophilie $\geq$ 0,5 G/L, six sur huit avaient une splénomégalie, la biopsie médullaire était hypercellulaire dans sept cas sur huit avec une dysérythropoïèse consistant en la présence de précurseurs géants (6/8), éosinophilie (5/8) et fibrose (7/8). Avant l'identification moléculaire de *JAK2*, les diagnostics étaient un syndrome myéloïde chronique mixte MDS/MPN-U (pour *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable*) (n = 5) ou une leucémie myéloïde chronique (LMC) atypique (n = 2). Le caryotype montrait :

– une t(8;9)(p22;p24) isolée dans six cas, associée à des trisomies 6, 8 et 22 dans un cas,
– une translocation variante t(8;9;9)(p22;p24;p13),
– une t(9;18)(p24;q12) associée à une t(14;18)(q21;q23) dans un cas. (Pour le dernier cas : la fusion *BCR-JAK2* a été identifiée par séquençage de l'ARN.)

Tous les patients ont été traités pas du Ruxo dont la dose a été adaptée à la numération. Après une médiane de quatre mois (2-18 mois), cinq patients sur neuf étaient en rémission hématologique complète (RHC). Une réponse cytogénétique complète a été observée dans un cas et une réponse moléculaire complète (RMC) dans un autre. Un patient a développé une transformation blastique mortelle au bout de un mois de traitement. Un patient résistant au Ruxo a été traité par azacitidine et est décédé en phase progressive. Cinq patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH du fait de la progression de la maladie, d'une rechute cytogénétique ou d'une évolution clonale après deux à 38 mois de Ruxo. Après l'allogreffe, deux patients sur six sont décédés, dont un lymphome Burkitt-like *PMC1-JAK2* positif ; les quatre autres allogreffés sont en rémission avec une médiane de 40 mois (5-46 mois). Un patient a développé un lymphome de Hodgkin *JAK2* négatif par ailleurs. Un seul patient est vivant en rémission sous Ruxo seul après 26 mois. Ces résultats et la littérature suggèrent que le Ruxo seul ne permet pas de longues rémissions complètes mais peut servir de pont avant une allogreffe de CSH qui doit être privilégiée, si possible, chez les patients avec fusions impliquant *JAK2*.

Une fusion *ETV6-ABL1* a été identifiée chez neuf patients dont sept hommes d'âge médian 46 ans (20-68 ans). Six patients étaient en PC, trois en PB dont deux myéloïdes et un lymphoblastique T. Six patients sur sept étaient hyperleucocytaires avec de globules blancs à 84 G/L (21-143 G/L) et tous présentaient une hyperéosinophilie $\geq$ 1,5 G/L [m : 6 G/L (2-7,1 G/L)], une splénomégalie était observée chez quatre patients sur cinq ; la biopsie médullaire était hypercellulaire dans tous les cas avec de la fibrose dans six cas

sur sept. Le diagnostic consistait en trois LMC atypiques, deux leucémies à éosinophiles, un cas frontière MDS/MPN-U. La cytogénétique montrait une t(9;12)(q34;p13) simple dans quatre cas, une insertion du 9 dans le 12 dans un cas, un caryotype complexe dans trois cas et un caryotype normal ; dans tous les cas, la fusion *ETV6-ABL1* a été détectée par FISH ou par RT-PCR. Après une préphase de traitement par hydroxyurée (n = 5), cytarabine et hydroxyurée (n = 1) ou chimiothérapie intensive, les patients ont reçu un ITK : imatinib (n = 5), nilotinib (n = 3) ou dasatinib (n = 1). Trois des cinq patients traités par imatinib en première ligne ont obtenu une réponse hématologique rapide mais perdue aussi rapidement pour deux d'entre eux en cinq et neuf mois respectivement. Cinq patients ont reçu un ITK de deuxième génération en deuxième ligne. Après une médiane de 23 mois (3-60 mois) depuis le diagnostic, cinq patients sur neuf sont en réponse cytogénétique complète ou en RMC (deux sous nilotinib, deux sous dasatinib et un après allogreffe de CSH). Deux patients sont décédés : l'un a développé un sarcome granulocytaire, a été allogreffé après radiothérapie et est décédé d'une réaction du greffon contre l'hôte en RMC ; un autre, présentant un lymphome lymphoblastique T avec hyperéosinophilie résistant à l'imatinib, au nilotinib puis au dasatinib, est décédée après 23 mois de traitement. Les données de la littérature permettent d'identifier 14 cas bien documentés répondeurs aux ITK. Cependant, les réponses à l'imatinib sont limitées dans le temps et la plupart des cas nécessitent un switch vers un ITK de seconde génération ou une allogreffe. De plus, la réponse aux ITK est d'autant meilleure que le malade est en PC au diagnostic. Ces résultats montrent que la réponse aux ITK de deuxième génération peut guider le clinicien pour une indication éventuelle d'allogreffe en deuxième intention en cas de résistance et incite à chercher des mutations du domaine *ABL1* afin de guider le choix de l'ITK le mieux adapté.

Malgré la publication d'environ 70 cas dans la littérature, les auteurs s'étonnent que les hémopathies myéloïdes avec fusion *ETV6-ABL1* ne soient pas incluses dans le groupe des « néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophiles et remaniement de tyrosine kinase » de l'OMS.]

Références

[1] Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017 ; 129 : 704-14.

[2] Schwaab J, Nauman N, Luebke J, *et al.* Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. *Am J Hematol* 2020 ; 95 : 824-33.

doi: 10.1684/hma.2020.1578

Avancées thérapeutiques dans les syndromes myélodysplasiques : quel traitement pour les bas risques en 2020 ? [1]

Laly Nsiala
Jose Miguel Torregrosa Diaz

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe très hétérogène de pathologies clonales de la moelle osseuse, caractérisées par une maturation hématopoïétique dysfonctionnelle, aboutissant à des cytopénies périphériques et à un risque variable d'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Une estimation de ce risque de transformation peut être obtenu en considérant le nombre de cytopénies présentes, le pourcentage de blastes et les anomalies cytogénétiques, ainsi que d'autres facteurs non pris en compte dans les scores pronostiques mais qui se sont révélés aussi essentiels (*i.e.* comorbidités, lactate déshydrogénase [LDH], bilan mutationnel, etc.). Le score IPSS (pour *international prognostic scoring system*), et surtout sa forme révisée, l'IPSS-R, permet de stratifier les patients en cinq catégories, les patients présentant un score inférieur ou égal à 3,5 (risque très faible, faible et quelques cas de risque intermédiaire) étant considéré à « bas risque » – tous les autres étant à « haut risque ». Si les patients à haut risque nécessitent des thérapeutiques actives pour retarder ou empêcher l'évolution en LAM, la survie globale chez les bas risques dépend essentiellement des complications liées aux cytopénies : l'anémie étant la plus fréquente (80-90 % des cas au diagnostic), responsable de complications directes, liées par exemple à l'endommagement myocardique, et indirectes, liées aux polytransfusions de ces patients souvent âgés et porteurs des comorbidités. L'objectif est donc le maintien d'une qualité de vie optimale, en réduisant les symptômes liés à l'anémie et les besoins transfusionnels.

Traitement validé dans les syndromes myélodysplasiques

À l'heure actuelle, pour les patients présentant un SMD à bas risque, peu de traitements sont validés. À l'exception des patients présentant une délétion du chromosome 5q chez qui le lénalidomide a démontré son efficacité sur l'anémie, l'érythropoïétine (EPO) reste le traitement de première intention, avec une efficacité plus marquée chez les patients présentant un taux sérique d'EPO < 200 UI/L. En cas d'échec, il n'y a pas de consensus. L'ajout du lénalidomide peut être une option, mais seulement chez un discret pourcen-