

SOMMAIRE

ACTUALITÉS



- 2 Ixazomib bihebdomadaire en association avec lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome en première ligne
- 3 Traitement de la maladie de Hodgkin : peut-on faire moins ?
Bosutinib en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique ?
- 4 Et les cellules T à récepteur antigénique chimérique dans le myélome multiple ?
- 5 Microbiote et réaction du greffon contre l'hôte
- 6 Cathéter veineux central traditionnel versus inséré par voie périphérique : une phase IV !

FOCUS



- 7 Vénétoclax dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute avec délétion 17p
Le vénétoclax : un plus dans la leucémie aiguë myéloblastique ?
- 8 Mécanisme d'action du vénétoclax

CD19

C'est le numéro de l'antigène, sur lequel se fonde Kymriah, la première thérapie cellulaire de type CAR autorisée en cancérologie (voir p. 4)

Directeur de la publication : Gilles Cahn.
Rédacteur en chef : Mohamad Mohty (Paris). **Comité de rédaction :** Éolia Brissot (Paris), Thomas Cluzeau (Nice), Pierre Peterlin (Nantes), Jordan Gauthier (Lille).

Secrétaire de rédaction : Nicolas Bourrié.
Graphisme et prépresse : Vincent Motron (graphicskopic.com). **Secrétaire :** Valérie Toulgoat. **Impression :** Corlet. **Édité par** John Libbey Eurotext, Siret : 328195904000037

édito

« Les avancées récentes de l'hématologie sont fascinantes »



Mohamad Mohty

C'est avec un immense plaisir que je vous présente *Hémato-Info*, news-letter de la revue *Hématologie*, organe officiel de la Société française d'hématologie. Il s'agit d'une collection de brèves sur l'actualité la plus récente dans notre discipline. Certains d'entre vous pourront s'interroger sur la raison d'être d'une n-ième news-letter. Je répondrai que notre domaine est en pleine mutation ; des progrès s'y réalisent tous les jours à une vitesse impressionnante. Or, il est difficile de restituer ce flux d'information dans le cadre d'une publication traditionnelle, telle qu'un journal médical. C'est là tout l'intérêt d'un « flash » d'information concis et synthétique, comme ce que nous présentons ici.

Nous nous sommes, pour ce premier numéro, focalisés sur les études présentées lors du congrès de l'European Hematology Association (EHA), qui s'est tenu à Madrid (Espagne), en juin 2017. Nous nous sommes en particulier attachés à aborder plusieurs thèmes, quand les couvertures de congrès se concentrent hélas souvent sur une maladie ou un traitement donné.

Comme vous le verrez, les avancées qui y ont été dévoilées sont fascinantes. Même dans une pathologie comme la leucémie myéloïde chronique, où l'espérance de survie des malades atteint celle de la population normale, des études de phase III randomisées sont encore menées, pour définir des thérapies encore plus efficaces et mieux tolérées. Les progrès ne concernent pas uniquement les thérapeutiques médicamenteuses, mais aussi la prise en charge pratique des malades, y compris des actes « banals » tels que la pose d'un cathéter intraveineux – nous présentons ici une étude contrôlée sur ce sujet. Bien entendu, la qualité de vie et la réduction des complications sur le long terme sont des enjeux majeurs en hématologie et en cancérologie. C'est ainsi que la maladie de Hodgkin représente un modèle remarquable de désescalade thérapeutique.

Notre discipline s'ouvre également à des champs jusque-là inexplorés, tels que le rôle du microbiote dans la physiopathologie comme la réaction du greffon contre l'hôte. Bien entendu, les thérapies ciblées, et leur efficacité en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments déjà approuvés, ont ici leur place. Le vénétoclax en est un magnifique exemple, sans compter les inhibiteurs du protéasome de nouvelle génération comme l'ixazomib, ou encore les nouveaux anticorps monoclonaux dans le myélome multiple comme le daratumumab.

Enfin, actualité oblige, la thérapie cellulaire et l'immunothérapie sont à l'honneur, et le seront plus encore dans l'avenir, après l'approbation par la Food and Drug Administration du premier produit à base de cellules T à récepteur antigénique chimérique (*CAR-T cell*) dans la leucémie aiguë lymphoblastique. D'autres exemples suivront rapidement, et des pathologies telles que le myélome seront d'excellentes candidates avec comme cible le BCMA.

Au total, les progrès récents de notre discipline sont sans précédent. Le journal *Hématologie*, et sa lettre *Hémato-Info*, se doivent de les accompagner avec un regard critique, mais aussi une vision optimiste de l'avenir.

Bonne lecture et à très bientôt.]



Ixazomib bihebdomadaire en association avec lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome en première ligne



Thomas Cluzeau

L'ixazomib fait partie des nouveaux médicaments disponibles dans le traitement du myélome multiple. Alors que son autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) préconise une administration hebdomadaire, Richardson *et al.* actualisent les résultats d'une étude de phase I/II évaluant un traitement d'induction et d'entretien par ixazomib deux fois par semaine, en association au lénalidomide et au dexaméthasone durant l'induction, pour le traitement de première ligne d'un myélome multiple chez les patients ne recevant pas d'autogreffe [1].

Soixante-quatre patients ont été traités, dont vingt-quatre ont été dirigés précocement vers une greffe de cellules souches. Nous donnons ici les données concernant les quarante sujets traités au long cours. Le taux de réponse globale (*i.e.* au moins une très bonne réponse partielle [\geq VGPR]) était de 68%, dont 32% de réponse complète (RC). La survie sans progression médiane était de 24,9 mois et la survie globale à deux ans était de 92%. Dix-huit patients ont poursuivi sur un traitement d'entretien avec un taux de réponse globale (\geq VGPR) de 89%, dont 44% de RC. Le profil de tolérance était accep-

table avec seulement 18% de rash et 10% de neuropathie. Ces résultats confirment l'intérêt des « triplettes » dans le traitement du myélome multiple en première ligne. L'administration de l'ixazomib en bihebdomadaire semble montrer une meilleure efficacité qu'en hebdomadaire, comme prévu dans l'AMM. Il est indéniable que l'ixazomib sera un nouveau « joueur » dans le myélome, aussi bien en première ligne qu'en rechute! Il reste maintenant à évaluer l'intérêt d'une quadrithérapie, par exemple en ajoutant le daratumumab.]

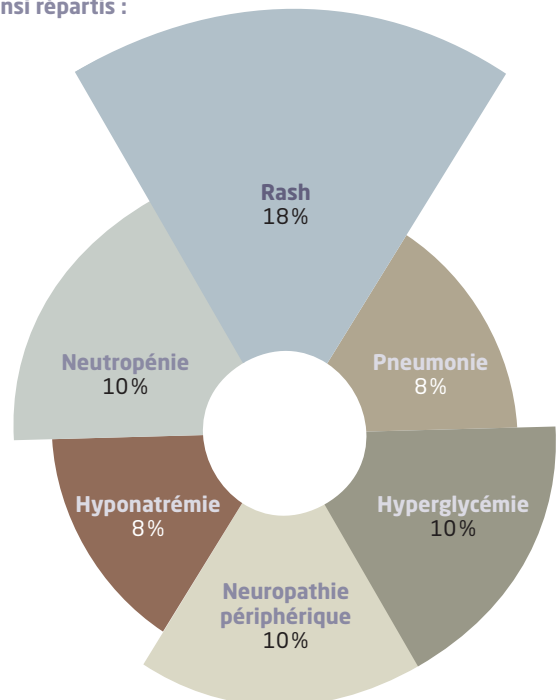
[1] Richardson P, Hofmeister C, Rosenbaum C, *et al.* Twice-weekly ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up data for patients who did not undergo stem cell transplantation (SCT). EHA 2017, abstract #S780.

EFFETS SECONDAIRES GRADE 3

Sur l'ensemble des patients traités au long cours, 43 % ont subi des effets secondaires...



... ainsi répartis :



Traitement de la maladie de Hodgkin : peut-on faire moins ?



Pierre Peterlin

Le German Hodgkin Study Group a rapporté son expérience de désescalade de l'eBeacopp pour les patients de 18 à 60 ans atteints de maladies de Hodgkin (MH) ayant une tomographie par émission de positrons (TEP) négative après deux cures [1]. L'étude a eu lieu entre 2008 et 2014. Le bras standard (groupe A, n = 504) comptait six eBeacopp supplémentaire jusqu'en 2011 puis, suite aux résultats du protocole HD15, seulement quatre, soit au total huit ou six selon la période.

[Traitement guidé par la TEP

Le bras expérimental (groupe B, n = 501) recevait deux eBeacopp supplémentaires, soit quatre au total. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité en termes de survie sans progression (SSP). Avec un suivi médian de cinquante-cinq mois, la SSP estimée à cinq ans en perprotocole était de 90,8% dans le groupe A et de 92,2% dans le groupe B, satisfaisant donc à l'objectif primaire. Cinq pour cent des patients sont décédés dans le groupe A, *versus* 2% dans le groupe B ; la cause la plus fréquente étant les cancers secondaires : n = 11 *versus* n = 1, respectivement. La survie globale à cinq ans était de 95,4% dans le groupe A, *versus* 97,7% dans le groupe B, p = 0,004. Ce travail souligne une fois de plus l'importance des stratégies guidées par la maladie résiduelle en TEP dans la MH.]

[1] Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. Treatment reduction in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma and negative interim pet: final results of the international, randomized phase 3 trial hd18 by the German Hodgkin Study Group. EHA 2017, abstract S150.



CC Wikipedia

Bosutinib en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique ?

Pierre Peterlin

Brümmendorf a rapporté les premiers résultats de l'étude BFORE, qui comparait, en première ligne de la leucémie myéloïde en phase chronique (LMC), le bosutinib (groupe A, 400 mg/j) à l'imatinib (groupe B, 400 mg/j) [1]. Cinq cent trente-six (536) patients ont été randomisés en 1:1 (= population en intention de traiter [ITT]). Une analyse perprotocole a été réalisée en ne gardant que les patients avec un transcrite e13a2/e14a2 (487 patients = population en ITT modifiée [mITT]). Dans les deux populations (mITT et ITT), la réponse moléculaire majeure (RMM) à un an (objectif principal) était plus élevée dans le groupe A : 47,2 *versus* 36,9%, p = 0,02 et 46,6 *versus* 36,2%, p < 0,02, respectivement.

[Résultats concluants

Dans la population mITT, le temps pour obtenir une RMM, le taux de réponse cytogénétique complète

(CCyR) à un an, le temps pour obtenir une CCyR, le taux de BCR-ABL < 10% à trois mois ainsi que les taux de réponse moléculaire profonde étaient tous en faveur du bosutinib. Seul le Sokal était également associé à l'objectif primaire. Quatorze pour cent des patients ont dû arrêter leur traitement à cause d'effets secondaires dans le groupe A, *versus* 8,7% dans le groupe B. Les diarrhées et l'augmentation des transaminases étaient les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe A. Plus de quinze ans après l'approbation de l'imatinib dans la LMC, un autre médicament, le bosutinib pourrait trouver une place en première ligne...]

[1] Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Deininger M, et al. Cortes on behalf of the BFORE Study Investigators. Bosutinib vs imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: initial results from the bfore trial. EHA 2017, abstract S425.



Et les cellules T à récepteur antigénique chimérique dans le myélome multiple ?



Éolia Brissot

Le développement des lymphocytes T génétiquement modifiés exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) est maintenant très avancé dans la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) avec l'obtention de l'accord de la FDA pour les CAR anti-CD19 (Kymriah®, Novartis). Les études en cours dans les autres hémopathies laissent à penser qu'ils occuperont prochainement une place majeure dans l'arsenal thérapeutique en oncohématologie.

La BCMA (*B-cell maturation antigen*) est une protéine de surface exprimée par les cellules de la lignée B, dont les plasmocytes malins dans le myélome multiple (MM). Dans le cadre d'une phase I présentée par Zhang *et al.* [1], trente patients ayant un MM réfractaire ou en rechute ont reçu trois doses de 300 mg/m² de cyclophosphamide à J-5, J-4 et J-3 suivi de l'infusion de CAR-T cells anti-BCMA à J0, J2 et J6. La dose médiane de cellules infusées était de 4 × 10⁶/kg. Le suivi médian était d'environ quatre mois. De façon impressionnante, 100% de ces patients, déjà lourdement prétraités, ont

obtenu une réponse. Dix-neuf patients ont obtenu une maladie résiduelle (MRD) négative en cytométrie de flux, neuf ont obtenu une très bonne réponse partielle et deux, une réponse partielle. Les premiers patients de l'étude ayant plus de un an de traitement sont toujours en MRD négative.

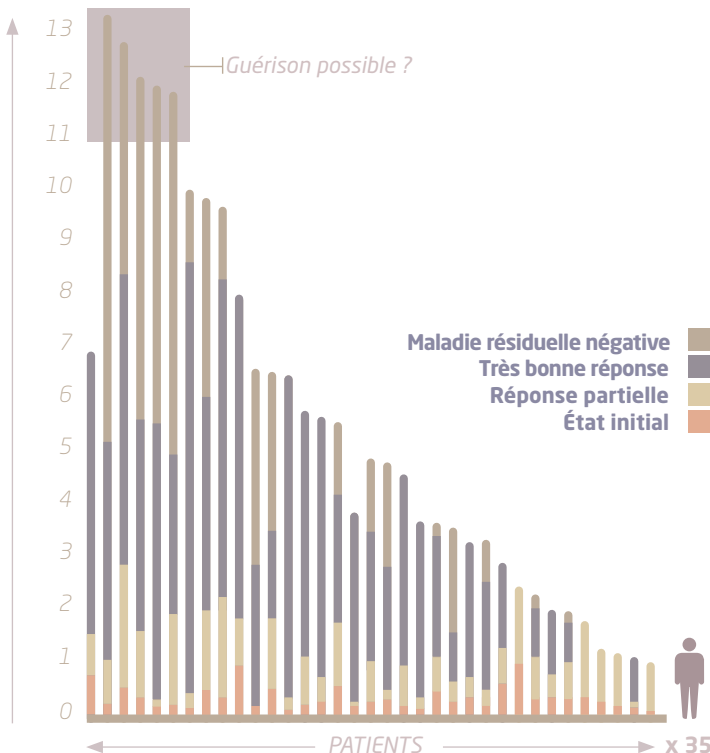
Sur le plan de la tolérance, deux patients ont développé un syndrome de relargage cytokinique de grade 3 et un de grade 4. Ont été notés des épisodes de toxicité neurologique et des hypogammaglobulinémies. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement.

Il ne s'agit, certes, que d'une phase I, mais ces résultats impressionnants, en plus de la validation de la technologie par la FDA, font espérer un développement rapide dans nos pratiques cliniques.]

[1] Zhang W, Zhao W, Liu J, *et al.* Phase I, open-label trial of anti-BCMA chimeric antigen receptor t cells in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. EHA 2017, abstract S103.

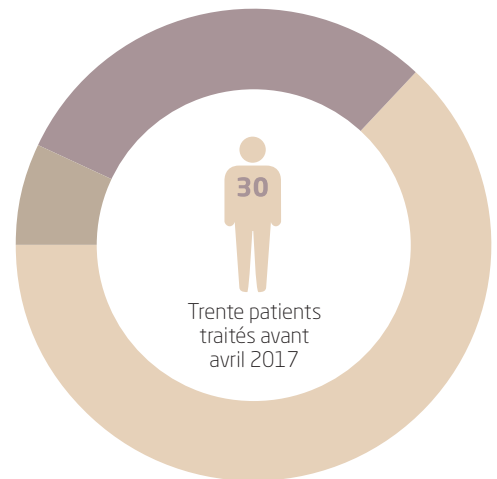
DURÉE DE SURVIE DES PATIENTS TRAITÉS PAR CAR

Temps depuis l'infusion des CAR-T cells anti-BcMA en mois



RÉPONSES INDIVIDUELLES AU TRAITEMENT PAR CAR

Réponse partielle 7%
 Très bonne réponse 30%
 Maladie résiduelle négative 63%



Microbiote et réaction du greffon contre l'hôte



Jordan Gautier

Une colonisation intestinale par des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques est un facteur de risque indépendant de développer une maladie du greffon contre l'hôte aiguë digestive.

Peric et al. ont évalué rétrospectivement le devenir de 145 patients allogreffés au centre hospitalier universitaire de Zagreb [1]. Un prélèvement hebdomadaire de selles était réalisé, à la recherche des bactéries multirésistantes (BMR) suivantes : entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (SARM) et les bacilles Gram négatifs multirésistants (BGN-BMR). La population étudiée était hétérogène quant à l'âge, à la nature des hémopathies sous-jacentes, à l'intensité du conditionnement et au degré de compatibilité HLA. À l'allogreffe, 37% des patients présentaient une colonisation digestive par une BMR et 19% des patients seraient colonisés dans la période post-greffe précoce. Les populations bactériennes identifiées chez ces patients étaient : VRE (12%), SARM (1%), entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (43%), entérobactéries productrices de carbapénèmes (27%), *Acinetobacter baumannii* BMR (9%), *Pseudomonas aeruginosa* BMR (58%). Trente-six pour cent des patients étaient colonisés par plus d'un type de BMR.

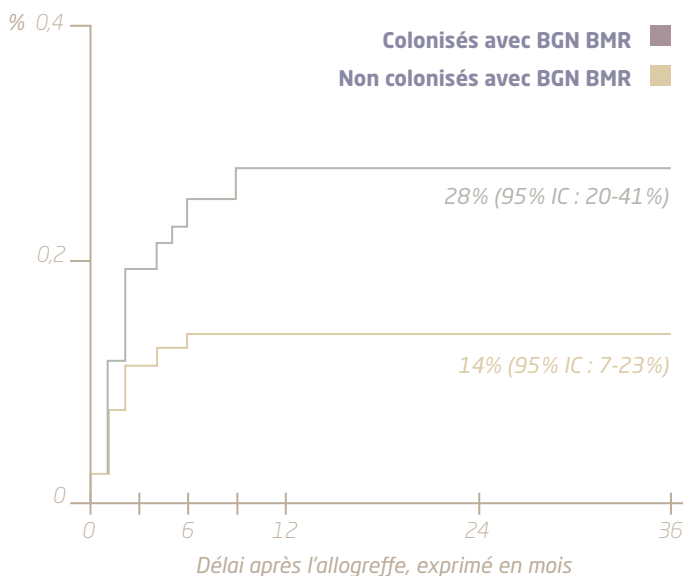
Les patients porteurs d'un BGN-BMR étaient plus à risque de développer une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHda) de localisation digestive (incidence cumulative de 28 versus 14%; $P = 0,02$). Ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée (hazard ratio : 2,26; $P = 0,03$). Les auteurs rapportaient

également une mortalité liée la réaction de GVH plus élevée chez les patients porteurs d'un BGN-BMR (16 versus 7%; $P = 0,10$).

Discussion

La GVHda digestive reste pourvoyeuse d'une morbi-mortalité très élevée après allogreffe. Il est aujourd'hui bien établi que sa pathogénie repose sur deux événements primordiaux : un dommage tissulaire, en grande partie liée à la toxicité muqueuse du conditionnement, et une restriction de la diversité du microbiote intestinal [2, 3]. Ce microbiote peut être étudié de manière détaillée à l'aide d'analyses génomiques complexes (*targeted metagenomics*) ou, plus simplement, par la recherche de BMR dans les selles, approche adoptée par Zinaida *et al.* Leurs résultats confirment le lien entre colonisation par BGN-BMR, reflet d'une perte de diversité du microbiote, et GVHda digestive sévère. Ils permettent ainsi d'identifier facilement les patients les plus à risque de développer une GVHda digestive. De plus, ils ouvrent le champ d'interventions prophylactiques ayant pour objet la restauration de la diversité du microbiote intestinal. L'intérêt de la décontamination digestive par antibiotiques demeurant incertain, la communauté des hématologues greffeurs se tourne à présent vers la greffe de microbiote fécale [4]. Cette approche, qui a prouvé son efficacité dans le traitement et la prévention des infections à *Clostridium difficile* [5], est prometteuse pour réparer le microbiote altéré par les antibiothérapies à large spectre. Un essai randomisé comparatif sera bientôt ouvert au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York pour évaluer la greffe fécale en prophylaxie des infections à *C. difficile* chez les patients allogreffés (NCT02269150).]

INCIDENCE CUMULATIVE DE GVHda DIGESTIVE



[1] Peric Z, Durakovic N, Desnica L, *et al.* Gut colonization by multi-drug resistant bacteria is an independent risk factor for development of intestinal acute graft-versus-host disease. EHA 2017, abstract #S795.

[2] Chen Y, Zhao Y, Cheng Q, Wu D, Liu H. The role of intestinal microbiota in acute graft-versus-host disease. *J Immunol Res* 2015; 2015: 145859.

[3] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373: 1550-61.

[4] Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S *et al.* Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016; 128: 2083-8.

[5] Chen B, Avinashi V, Dobson S. Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection in children. *J Infect* 2017;74.



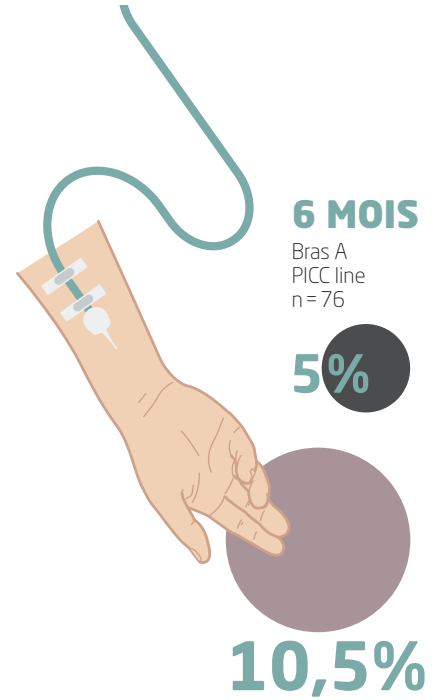
Cathéter veineux central traditionnel versus inséré par voie périphérique : une phase IV !

Éolia Brissot **E**n pratique clinique, lors du diagnostic d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la pose d'une voie centrale dépend souvent des habitudes du centre et de la disponibilité du radiologue ou de l'anesthésiste. Il était donc attendu une étude de phase IV randomisée pour comparer les bénéfices et les risques liés à la pose d'un cathéter central inséré par voie périphérique (PICC line) à ceux d'un cathéter central veineux dit « traditionnel » (KTCT) chez les patients appelés à subir une aplasie de longue durée. Une étude randomisée de phase IV [1] a comparé ces deux dispositifs chez 152 patients traités par une induction pour une LAM. Dans le bras A, soixante-seize patients ont reçu un PICC et dans le bras B, soixante-seize ont reçu un KTCT (à noter qu'il s'agissait de cathéters non tunnellisés).

Le risque d'infection ou de thrombose lié au PICC line est inférieur à celui associé au KTCT. L'évaluation de la qualité de vie était aussi en faveur du PICC. Ces résultats sont donc en faveur du PICC line, aussi bien sur le plan des complications que du ressenti du patient.]

[1] Cerchione C, Di Perna M, Della Pepa R, Pugliese N, Pane F, Picardi M. Front-line vascular access devices in acute leukemias - peripherally inserted central catheter (PICC) versus traditional central venous catheter (CVC): a phase iv randomized trial (NCT02405728). EHA 2017, abstract #LB2244.

EFFETS INDÉSIRABLES DU PICC LINE ET DU KTCT



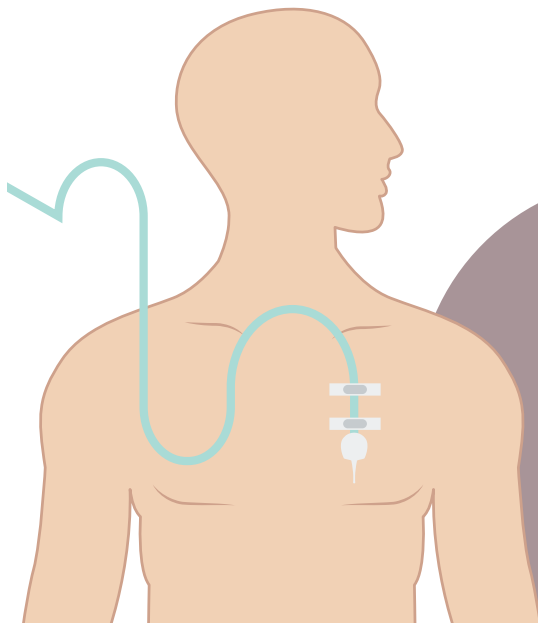
3 MOIS

Bras B
KTCT
n = 76

19%

26%

- Thromboses liées à la voie centrale**
P = 0,01
- Infections liées à la voie centrale**
P = 0,007



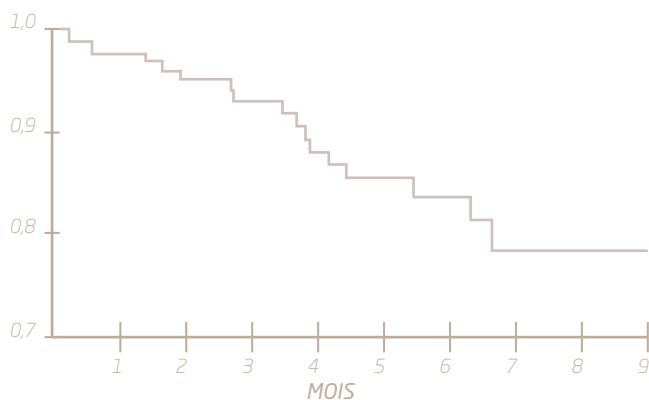


Le vénétoclax : un plus dans la leucémie aiguë myéloblastique ?

Éolia Brissot Le pronostic des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) inéligibles à un traitement intensif reste sombre, les options thérapeutiques se résumant principalement à la cytarabine faible dose ou aux agents hypométhylants. L'évaluation des thérapies ciblées est un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients. Wei *et al.* ont présenté la phase I/II testant la cytarabine à faible dose associée au chef de file des anti-BCL2, le vénétoclax (VEN) [1]. Il a en effet été montré que la surexpression des protéines de la famille BCL-2 était impliquée dans la leucémogénèse et la chimiorésistance.

COURBE DE SURVIE DU GROUPE ÉTUDIÉ PAR WEI ET AL.

Probabilité de survie globale



Wei *et al.*, ont traité soixante et un patients avec de la cytarabine 20 mg/m² de J1 à J10 et du VEN 600 mg/j de J1 à J28 (cycle de vingt-huit jours). L'âge médian était de 74 ans, 70% des patients avaient un score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1-2 et 31% un caryotype complexe. Environ 10% des patients ont présenté un effet secondaire de grade 3-4 (neutropénies, hypokaliémies et hypertension artérielle). Un syndrome de lyse est rapporté, résolutif après prise en charge médicale. Le taux de réponse était de 61%, avec une efficacité similaire selon les caractéristiques cytogénétiques. Ces résultats sont tout à fait encourageants et la phase III est en cours.

L'association du VEN (400 versus 800 mg) avec les hypométhylants (décitabine ou azacitidine) a aussi été testée en phase I/II chez ces patients [2]. Le principal effet secondaire de grade 3-4 était la neutropénie. Le taux de réponse variait entre 60 et 71% selon le type d'association. Il faut cependant noter que le suivi médian était court : 5,4 mois.

Ces résultats font du vénétoclax une avancée très prometteuse dans la prise en charge de ces patients.]

[1] Wei AH, Strickland SA, Roboz GJ, et al. Updated safety and efficacy results of phase 1/2 study of Vénétoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naïve acute myeloid leukemia patients aged ≥65 years and unfit for standard induction therapy. EHA 2017, abstract #5473.

[2] Pratz K, Pollyea DA, Jonas BA, et al. Safety and efficacy of venetoclax (VEN) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients (≥65 years) with acute myeloid leukemia (AML). EHA 2017, abstract #5472.

Vénétoclax dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute avec délétion 17p

Thomas Cluzeau Le vénétoclax fait à présent partie de l'arsenal thérapeutique des leucémies lymphoïdes chroniques, avec l'ibrutinib et l'idélalisib. Une analyse de sous-groupe dans l'étude pivotale a rapporté un taux de réponse globale (RG) de 79%, dont 7% de réponse complète (RC) chez les patients avec une délétion 17p. Cette étude présente les résultats de ces patients associés à de nouveaux sujets issus d'une cohorte d'expansion [1]. Au total, 158 patients ont été traités avec une médiane de deux traitements antérieurs, dont 11% d'inhibiteurs du BCR. Les effets secondaires de grade 3/4 les plus fréquents sont hématologiques.

Seuls 5% de syndromes de lyse tumorale biologique ont été rapportés sans retentissement clinique. Le taux de RG était de 77%, dont 18% de RC. La survie sans progres-

sion et la survie globale à deux ans étaient de 52 et 72% respectivement. L'analyse de la maladie résiduelle (MRD), soit en cytométrie soit en séquençage de nouvelle génération, a montré 27% de MRD négative. Les données de MRD étaient reproductibles par les deux techniques chez vingt-huit patients. Ces résultats confirment l'efficacité du vénétoclax avec l'obtention de réponses très profondes dans ce sous-groupe de patients gravissimes.]

[1] Stilgenbauer S, Chyla B, Eichhorst B, et al. Vénétoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion: outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial. EHA 2017, abstract #5771.



Mécanisme d'action du vénétoclax



source : American Association for Cancer Research

Avec le soutien institutionnel de



Certaines données présentées dans cette newsletter peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. Ces données ne sont pas approuvées et reconnues par PFIZER et ne sont en aucun cas conseillées. La Publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'EDITEUR et du Comité de Rédaction de la Revue. Le Laboratoire PFIZER n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles

