



# REVUE POST-ASH

---

LE REGARD DES JEUNES HÉMATOLOGUES  
ET INTERNISTES SUR LES MALADIES RARES  
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES À L'ASH 2017

---

Amylose - Aplasies médullaires - Histiocytoses  
Maladie des agglutinines froides - Mastocytoses  
Microangiopathies thrombotiques - Neutropénie congénitale  
Purpura thrombopénique immunologique







Revue rédigée par les internes  
sélectionnés par le comité scientifique  
de la filière MaRIH :

- Marie Piel-Julian, en médecine interne
- Rudy Birsén, en hématologie

## ARTICLES RELUS ET VALIDÉS PAR LES EXPERTS NATIONAUX DES CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES :

### **Amylose :**

Pr Arnaud Jaccard, centre  
de référence de l'amylose AL  
et autres maladies par dépôt  
d'immunoglobulines monoclonales

### **Aplasies médullaires :**

Pr Régis Peffault de Latour, centre  
de référence des aplasies médullaires  
acquises et constitutionnelles

### **Histiocytoses :**

Pr Abdellatif Tazi, centre de référence  
des histiocytoses

### **Maladie des agglutinines froides :**

Pr Marc Michel, centre de référence  
des cytopénies auto-immunes de  
l'adulte

### **Mastocytoses :**

Dr Julien Rossignol, centre de  
référence des mastocytoses

### **Microangiopathies thrombotiques :**

Pr Paul Coppo, centre de référence  
des microangiopathies thrombotiques

### **Neutropénie congénitale :**

Dr Jean Donadieu, centre de référence  
des neutropénies chroniques

### **Purpura thrombopénique immunologique :**

Pr Marc Michel, centre de référence  
des cytopénies auto-immunes  
de l'adulte



# CONTENU

<b>AMYLOSE</b>	<b>P.6</b>
Rappels généraux .....	p.6
Essai de phase II : le Daratumumab chez les patients précédemment traités pour une amylose systémique AL .....	p.7
Une analyse finale d'une étude de Phase 1a/b utilisant un anticorps monoclonal chimérique ciblant les fibrilles amyloïdes (CAEL-101) chez les patients atteints d'amylose AL en rechute ou réfractaires .....	p.9
<b>APLASIES MEDULLAIRES</b>	<b>P.10</b>
Rappels généraux .....	p.10
L'hétérodimérisation de la TPO et de l'IFN $\gamma$ altère la survie et la signalisation de la cellule souche hématopoïétique et des progéniteurs dans l'inflammation chronique .....	p.11
L'eltrombopag dans les aplasies médullaires sévères réfractaires : dose, suivi à long terme, évolution clonale et profil mutationnel .....	p.12
L'utilisation d'immunosuppresseurs chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique : devenir clinique et facteurs prédictifs dans une large cohorte internationale .....	p.12
<b>HISTIOCYTOSES</b>	<b>P.14</b>
Efficacité d'un inhibiteur de MEK dans les histiocytoses sans et avec mutation de BRAF .....	p.14
Un argument supplémentaire pour une origine clonale à la maladie d'Erdheim-Chester .....	p.16
<b>MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES</b>	<b>P.18</b>
Efficacité d'un anticorps anti- C1s dans la maladie des agglutinines froides .....	p.18
<b>MASTOCYTOSES</b>	<b>P.21</b>
Rappels généraux .....	p.21
Etude de phase I : Efficacité clinique du Blu-285, un inhibiteur hautement sélectif de KIT D816V dans la mastocytose systémique avancée .....	p.22
Étude de phase 2 : Efficacité du Brentuximab chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée .....	p.23
<b>MICROANGIOPATHIES THOMBOTIQUES</b>	<b>P.25</b>
Caractéristiques des microangiopathies thrombotiques associées à un contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques .....	p.25

# CONTENU

Confirmation de l'efficacité et de la tolérance du caplacizumab dans le purpura thrombotique thrombocytopénique dans une étude de phase 3 randomisée et contrôlée contre placebo ..... p.27

## **NEUTROPÉNIE CONGÉNITALE** \_\_\_\_\_ **P.30**

Rappels généraux ..... p.30

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques pourrait diminuer le risque de leucémie chez les patients atteints de neutropénie congénitale avec mutation ELANE : une étude du registre français des neutropénies congénitales ..... p.31

Fréquence et évolution des mutations clonales de TP53 dans le syndrome de Shwachman-Diamond : une étude du registre français des neutropénies congénitales ... p.32

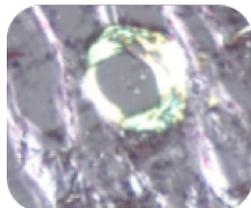
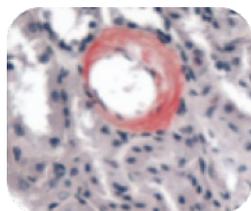
Les mutations du gène SRP54 sont à l'origine de neutropénies congénitales sévères et d'un syndrome de Shwachman-Diamond-like ..... p.33

## **PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE** \_\_\_\_\_ **P.35**

Premier essai randomisé, contrôlé, évaluant l'intérêt d'un agent stimulant la thrombopoïèse en association à une corticothérapie dans le PTI nouvellement diagnostiqué chez l'adulte ..... p.35

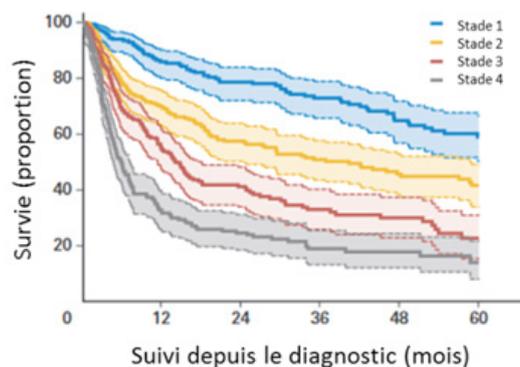
Une nouvelle arme thérapeutique dans le PTI réfractaire ? ..... p.37

## RAPPELS GÉNÉRAUX

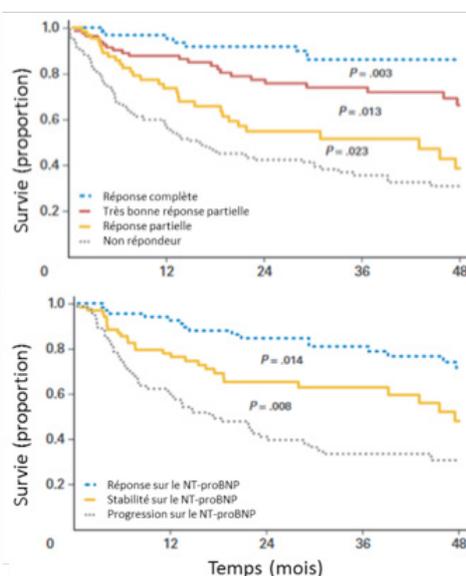


L'amylose est une maladie rare, due aux dépôts extracellulaires de substances amyloïdes. L'amylose AL représente la forme la plus fréquente d'amylose systémique. Les atteintes cliniques sont essentiellement cardiaques (65% des patients), rénales (70% des patients) et du système nerveux périphérique. Elle est secondaire à une prolifération B monoclonale (surtout MGUS et myélome indolent), le plus souvent avec une infiltration médullaire très modérée, à l'origine de la sécrétion d'un composant monoclonale et de chaînes légères libres (lambda >> kappa) à la source des dépôts amyloïdes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des dépôts amyloïdes dans les organes atteints. Dans près d'un tiers des cas, ce diagnostic est tardif et les patients présentent une atteinte clinique avancée.

Le pronostic repose essentiellement sur les atteintes d'organes, en particulier l'atteinte cardiaque. Divers facteurs pronostiques sont établis : hypotension posturale sévère, Performance statut, NYHA > 2, tension systolique < 100 mmHg, NT-proBNP > 332 ng/L, élévation de la troponine, différentiel de chaînes légères élevés (ces trois derniers paramètres sont utilisés dans le score pronostic de la Mayo Clinic modifié, ci-contre). Outre la prise en charge symptomatique, le traitement de l'amylose AL a pour cible le clone B sous-jacent, avec un double impératif d'efficacité et de rapidité d'action, afin de limiter les atteintes d'organes. Le traitement historique reste l'association du Melphalan à la dexaméthasone, mais l'avènement des inhibiteurs du protéasome et IMiD dans le myélome a conduit à leur essai dans l'amylose AL avec des taux de réponse supérieurs à 80% en première ligne avec



Critères de réponse hématologique dans l'amylose AL	
<b>Réponse complète</b>	
•	Immunofixation sérique et dans les urines négative
•	Ratio de chaînes légères libres circulantes normal
<b>Très bonne réponse partielle</b>	
•	Différence entre chaînes légères pathologique et normales inférieure à 40 mg/L (si initialement à > 50).
<b>Réponse partielle</b>	
•	Diminution de la différence entre les chaînes légères pathologique et normale de plus de 50%.
Critères de réponse cardiaque dans l'amylose AL	
<b>Réponse</b>	
•	NT-proBNP : diminution > 30% et > 300 ng/L (si initialement > 650 ng/L)
•	NYHA : Diminution d'au moins deux classes de NYHA si initialement > 3/4
<b>Progression</b>	
•	NT-proBNP : augmentation > 30% et > 300 ng/L
•	cTroponine : augmentation > 33%
•	FEVG : Diminution > 10%



des régimes à base de Bortezomib. La place de l'intensification thérapeutique par Melphalan sous couvert d'autogreffe reste à ce jour débattue. Certaines équipes la proposent chez des patients hautement sélectionnés, selon une stratégie d'adaptation au risque de la procédure. Si les diverses stratégies thérapeutiques actuelles ont transformé le pronostic des patients atteints d'amylose cette dernière décennie, on notera toutefois que le sous-groupe de patients avec atteinte cardiaque sévère n'a pas vu sa survie augmentée, représentant un objectif thérapeutique encore non atteint.

## ESSAI DE PHASE II : LE DARATUMUMAB CHEZ LES PATIENTS PRÉCÉDEMMENT TRAITÉS POUR UNE AMYLOSE SYSTÉMIQUE AL

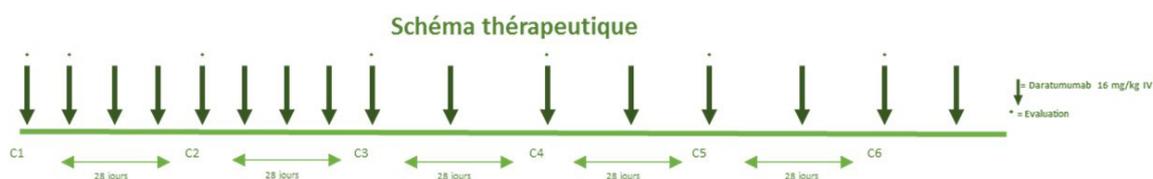
Roussel et al.

### Rationnel de l'étude

Le Daratumumab, anticorps anti CD38, s'est imposé comme un nouveau traitement de choix dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints de myélome. Une évaluation du Daratumumab dans une série rétrospective de 25 patients atteints d'amylose AL, en rechute ou réfractaire et ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome, a été rapportée en 2017. Les taux de réponse complète et de très bonne réponse partielle (VGPR) étaient de 36% et 24% respectivement. Cette étude de phase II a pour but de confirmer de manière prospective ces résultats encourageants.

### Résultats

L'objectif principal était de déterminer la proportion de patients au moins en VGPR au décours des 6 cycles de Daratumumab. Les objectifs secondaires étaient d'établir le profil de toxicité, la réponse hématologique après 1 et 4 doses, la réponse d'organe et le devenir. Les patients majeurs, dont le Performance statut était  $< 3$ , au mieux en réponse partielle après au moins une ligne de traitement et avec atteinte d'organe étaient inclus. Les patients présentant un myélome symptomatique ou plus de 30% de plasmocytes médullaires, une insuffisance cardiaque stade IV, un stade clinique IIIB (troponine et NT-proBNP élevés), une FEVG  $< 45\%$ , une fibrillation auriculaire ou une hypotension artérielle  $< 100$  mmHg étaient exclus.



Trente six patients étaient inclus, d'âge médian de 69 ans, ayant quasiment tous reçus du Bortezomib au cours des lignes précédentes. Au moment de cette analyse, 15 patients avaient complété l'ensemble du traitement, 2 patients étaient morts et 3 avaient progressé. À six mois du début du traitement, 44% des patients étaient en VGPR, 16% en réponse partielle et 40% étaient non répondeurs. Dès la première injection, ces proportions de réponse étaient retrouvées. Aucun des patients non répondeurs après le premier cycle n'avaient répondu par la suite, suggérant une réponse dichotomique précoce avec probablement inutilité de poursuivre le daratumumab seul au-delà du premier cycle en l'absence de réponse. Aucun facteur pronostic de réponse n'était retrouvé. Concernant la

toxicité, des effets secondaires de grade I/II étaient rapportés chez un tiers des patients au moment de la première injection. Sept effets secondaires sévères étaient rapportés, sans lien évident avec le traitement.

## Conclusion

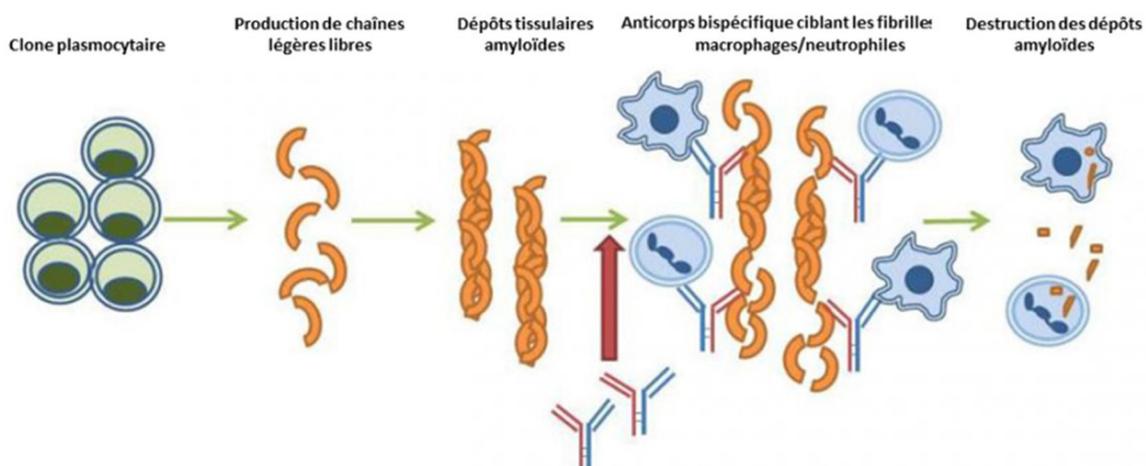
Les résultats suggèrent un profil de toxicité très rassurant avec une efficacité notable et précoce du traitement chez la moitié des patients. Cette efficacité est d'autant plus impressionnante qu'elle concerne des patients préalablement traités par inhibiteur du protéasome, groupe de patients dont les alternatives thérapeutiques étaient jusqu'alors limitées. Ces résultats appellent à de nouvelles études utilisant le Daratumumab en combinaison avec d'autres traitements dans l'amylose AL, que ce soit en première ligne ou chez les patients en rechute/réfractaires. Notons que les patients ayant les facteurs pronostics les plus défavorables étaient exclus de cette étude, nécessitant une évaluation de ce traitement dans ce sous-groupe de patients.

## UNE ANALYSE FINALE D'UNE ÉTUDE DE PHASE 1A/B UTILISANT UN ANTICORPS MONOCLONAL CHIMÉRIQUE CIBLANT LES FIBRILLES AMYLOIDES (CAEL-101) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'AMYLOSE AL EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRES

Edwards et al.

### Rationnel de l'étude

Dans cette étude de phase I, les investigateurs partent du constat que les patients décèdent d'amylose via l'atteinte d'organe, le plus souvent avant même de voir l'effet des traitements dont la réponse sur les organes atteints survient autour du 10ème mois. Ils proposent ainsi une thérapeutique astucieuse consistant à cibler les dépôts amyloïdes afin d'améliorer rapidement l'atteinte d'organe. Ils ont ainsi développé le CAEL-101, anticorps monoclonal dirigé contre les chaînes légères amyloïdes dans ce but.



## Résultats

L'objectif principal était d'évaluer la dose maximale tolérée de l'anticorps. Les objectifs secondaires étaient de démontrer la réduction de la charge amyloïde (amélioration clinique/atteinte d'organe), d'évaluer la pharmacocinétique et la toxicité du traitement, et de déterminer la dose thérapeutique optimale. Etaient inclus les patients atteints d'amylose AL, majeurs, ayant déjà reçu des traitements au préalable mais ne nécessitant plus de traitement ciblant le clone plasmocytaire et ne présentant pas d'atteinte d'organe sévère (clairance > 30 ml/min et FEVG > 40%). Deux phases étaient réalisées : 1a d'escalade de dose après injection unique, 1b avec escalade de dose et cohorte d'extension après 4 injections hebdomadaire. Les patients étaient évalués à S1-2-3-4-8. Vingt sept patients ont été inclus, d'âge médian de 66 ans, présentant en médiane deux atteintes d'organes, et pour la plupart (70%) en VGPR hématologique. La dose maximum tolérée n'avait pas été atteinte, et aucun effet indésirable majeur n'avait été rapporté. Vingt quatre patients étaient évaluables pour la réponse d'organe. Sur les 12 patients avec atteinte cardiaque, 8 présentaient une réponse. Sur les 10 avec atteinte rénale, la moitié présentait une réponse (définie comme une diminution de 30% de la protéinurie sans aggravation de la clairance). Trois patients avec d'autres atteintes systémiques présentaient une réponse. Au total 15 patients sur les 24 présentaient une réponse sur au moins un organe. Le temps médian de réponse était de 3 semaines. La réponse d'organe pouvait être indépendante à la réponse hématologique.

## Conclusion

Le CAEL-101 semble efficace et sûr dans le traitement des patients avec amylose AL. Il rejoint les deux autres anticorps actuellement testés pour éliminer les dépôts amyloïdes: anti-SAP et NEOD001. La rapidité de la réponse qui semble indépendante de la réponse hématologique en fait une nouvelle stratégie thérapeutique très prometteuse. Si les études de phase II et III qui vont suivre sont positives, le traitement de l'amylose AL pourrait en être bouleversé. En effet, on peut imaginer aisément une prise en charge associant un contrôle du clone plasmocytaire et la résolution rapide de l'atteinte d'organe par ciblage de la substance amyloïde avec la perspective de pouvoir enfin améliorer la survie des patients les plus graves au diagnostic.

## RAPPELS GÉNÉRAUX

L'aplasie médullaire idiopathique est une maladie auto-immune acquise caractérisée par une pancytopénie à la NFS associée à une hypoplasie des lignées hématopoïétiques médullaires mise en évidence à la biopsie ostéo-médullaire. Il n'existe pas au diagnostic de signes de dysplasies (notamment mégacaryocytaire), permettant le diagnostic différentiel avec des formes particulières de myélodysplasies dites hypoplasiques. Un clone HPN, la plupart du temps minime, est fréquemment retrouvé en association.

On distingue la forme dite idiopathique (acquise) des formes congénitales, telles que la maladie de Fanconi ou la Dyskératose congénitale, dont les mécanismes pathologiques sont complètement différents. L'aplasie médullaire est une maladie de la cellule souche hématopoïétique, qui se trouve soumise à une apoptose et une altération de ses capacités prolifératives et d'auto-renouvellement. La physiopathologie, encore imparfaitement établie, met en jeu une auto-immunité médiée par les lymphocytes T associée à un environnement cytokinique pro-inflammatoire (TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$ ), à l'origine d'un épuisement des cellules souches hématopoïétiques. L'évolution pourra être marquée par l'aggravation des cytopénies, leur stabilité dans les formes peu sévères, le développement d'une pathologie clonale avec notamment l'apparition d'une myélodysplasie ou d'une leucémie aigue myéloïde, ou encore l'évolution vers une forme hémolytique par expansion d'un clone HPN. Les stratégies thérapeutiques actuelles permettent d'atteindre des survies prolongées pour 80 à 90% des patients, l'âge étant le principal facteur pronostic. La prise en charge thérapeutique des formes sévères, en dehors du traitement symptomatique, repose sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients de moins de 40 ans ayant un donneur apparenté, ou un traitement immunosuppresseur associant la cyclosporine (CSA) au sérum anti-lymphocytaire de cheval (ATG) pour les autres. La réponse thérapeutique, dans cette seconde situation, s'évalue à six mois selon divers critères et est atteinte pour 50 à 70% des patients.

En cas d'échec thérapeutique, différentes stratégies pourront être envisagées selon la situation clinique : une nouvelle tentative de traitement immunosuppresseur, un traitement par androgène, ou pour des cas sélectionnés une allogreffe avec un donneur non apparenté. L'Eltrombopag, un agoniste du récepteur c-MPL, s'est imposé depuis quelques années comme une alternative thérapeutique réelle dans les situations de rechutes, où il permet d'atteindre une réponse chez près de 40% des patients. Il a également été utilisé en première ligne dans une étude de phase II en association avec les immunosuppresseurs chez 88 patients, permettant une réponse globale de 85% à 6 mois. Une large étude de phase III (RACE) évalue actuellement la supériorité de l'association Eltrombopag-ATG-CSA versus ATG-CSA. Le risque d'évolution clonale sous ce traitement est incertain, bien que les premières données soient rassurantes, et doit conduire à la plus grande prudence quant à son utilisation en dehors des essais cliniques.

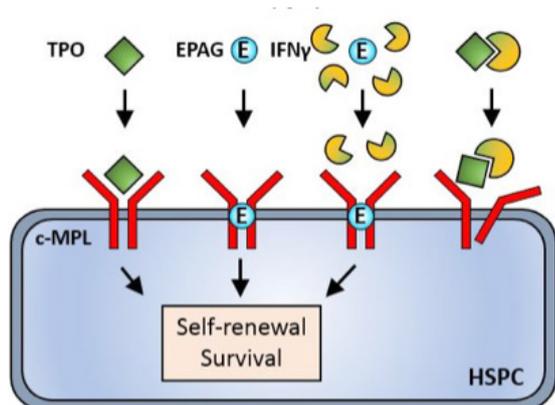
# L'HÉTÉRODIMÉRISATION DE LA TPO ET DE L'IFN $\gamma$ ALTÈRE LA SURVIE ET LA SIGNALISATION DE LA CELLULE SOUCHE HÉMATOPOÏÉTIQUE ET DES PROGÉNITEURS DANS L'INFLAMMATION CHRONIQUE

Alvarado et al. Abstract 4.

## Rationnel de l'étude

La thrombopoïétine (TPO), exerce son action sur la cellule souche hématopoïétique via le récepteur à tyrosine kinase c-MPL, entraînant une activation en aval de la voie JAK-STAT. Cette activation est essentielle à la survie et à l'auto-renouvellement de la cellule souche hématopoïétique. Un des paradoxes de l'aplasie médullaire est qu'il existe une abolition de la voie d'activation du récepteur c-MPL, malgré une sécrétion accrue de TPO et sans aucune altération moléculaire sur cette voie de signalisation. Par ailleurs, il a été mis en évidence une hypersécrétion d'IFN $\gamma$  et, en présence d'IFN $\gamma$ , une incapacité de la TPO à activer la voie du c-MPL. Le but de cette étude était d'expliquer et d'articuler ensemble ces différentes observations.

## Résultats



La TPO, de même que l'Eltrombopag se lie au c-MPL, qui forme un homodimère et active ses voies de signalisation d'aval. Dans la situation pathologique d'inflammation chronique avec sécrétion d'IFN $\gamma$  (comme c'est le cas dans l'aplasie médullaire), ce dernier crée un hétérodimère avec la TPO, rendant inaccessible un domaine de liaison de faible affinité au c-MPL porté par la TPO. Le c-MPL est alors incapable de former un homodimère correctement et ne peut s'activer. En revanche, l'IFN $\gamma$  est incapable de se lier à l'Eltrombopag, qui peut alors activer sans aucun problème la voie de signalisation du c-MPL.

## Conclusion

Cette étude fondamentale, reposant sur de solides arguments expérimentaux, éclaire les mécanismes physiopathologiques expliquant l'installation du déficit en cellules souches hématopoïétiques dans l'aplasie médullaire, et achève d'expliquer le mécanisme d'action original de l'Eltrombopag. La même équipe a rapporté au cours de cet ASH des résultats intéressants disséquant l'effet de l'Eltrombopag sur la cellule souche hématopoïétique (Abstract 776). Ils ont en particulier mis en évidence la capacité de l'Eltrombopag (et de la TPO) à favoriser un système de réparation de l'ADN de haute fidélité. La maladie de Fanconi étant caractérisée par des anomalies de la machinerie de réparation de l'ADN, l'Eltrombopag pourrait constituer une nouvelle alternative thérapeutique dans ce contexte, conduisant logiquement à l'ouverture d'une étude de phase II.

## **L'ELTROMBOPAG DANS LES APLASIES MÉDULLAIRES SÉVÈRES RÉFRACTAIRES : DOSE, SUIVI À LONG TERME, ÉVOLUTION CLONALE ET PROFIL MUTATIONNEL**

Winkler et al. Abstract 777.

### ***Rationnel de l'étude***

En 2012, l'équipe du NIH publiait dans le NEJM les résultats d'une étude de phase I/II évaluant l'Eltrombopag dans les aplasies médullaires réfractaires. La durée initiale de traitement était de trois à quatre mois. Quarante pour cent des patients étaient répondeurs, avec des effets indésirables modérés et des réponses durables. Il était rapporté au cours de cette présentation orale les résultats de la cohorte d'extension de dose (6 mois au lieu de 3), le suivi à long terme ainsi que l'évolution mutationnelle et clonale des deux cohortes de patients.

### ***Résultats***

Quarante patients ont poursuivis l'Eltrombopag au moins 6 mois dans la phase d'extension de dose. La moitié des patients présentait une réponse hématologique à 6 mois (dont un quart n'était pas répondeur à 3 mois). Lorsque l'ensemble des cohortes était réuni (3 et 6 mois), 15 patients sur les 83 présentaient une évolution cytogénétique sous Eltrombopag, dont 6 une monosomie 7. Cette évolution se manifestait essentiellement dans les 6 premiers mois de traitement. Il existait rarement des signes de dysplasie associés. L'analyse par séquençage de tout le génome de 33 patients montrait la présence de mutations myéloïdes déjà connues dans les aplasies médullaires (DNMT3A, ASXL1, BCOR,...), sans que des corrélations claires avec l'Eltrombopag n'aient pu être établies. La fréquence d'allèle variant ne semblait pas varier au cours du suivi.

### ***Conclusion***

Deux informations principales se dégagent de cette étude. D'abord, la réponse à l'Eltrombopag peut être tardive, et un traitement à pleine dose (150 mg) pendant une période d'au moins 6 mois doit être réalisé avant de parler d'échec thérapeutique. Ensuite, l'Eltrombopag semble favoriser l'apparition d'anomalies cytogénétiques, nécessitant une surveillance rapprochée de ces patients. Le faible nombre de patients ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur ce point, mais le recueil prospectif de ces données devrait apporter une réponse à ces préoccupations.

## **L'UTILISATION D'IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE : DEVENIR CLINIQUE ET FACTEURS PRÉDICTIONNELS DANS UNE LARGE COHORTE INTERNATIONALE**

Stahl et al. Abstract 422.

### ***Rationnel de l'étude***

En 2011, une large étude de phase III (Passweg et al, JCO) comparait l'association ATG-CSA au traitement de support seul dans une cohorte de 88 patients atteints de myélodysplasie. A six mois, 29% des patients du bras ATG-CSA présentaient une réponse hématologique, sans toutefois d'effet sur les survies globales ou sans progression. Les patients ayant une faible cellularité médullaire semblaient être les meilleurs répondeurs. Depuis, seuls des petites études rétrospectives se sont intéressées à cette thématique. Le but de cette large étude de cohorte rétrospective était de mettre en évidence les patterns d'utilisation du traitement immunosuppresseur dans la myélodysplasie, d'évaluer l'efficacité clinique et de dégager éventuellement le type de patients le plus à même de répondre à ce traitement.

## **Résultats**

Trois cent soixante sept patients, d'âge médian de 61 ans avaient été inclus. Le sous type majoritaire de SMD était la dysplasie multilignée, et le groupe à risque majoritaire était intermédiaire 1. Deux tiers des patients avaient reçus des traitements préalables, majoritairement des facteurs de croissance ou des agents hypométhylants. Diverses stratégies immunosuppressives avaient été utilisées, en majorité à base d'ATG. Le taux de réponse globale selon les critères IWG-2006 étaient de 49%, et 30% des patients atteignaient l'indépendance transfusionnelle. Les patients ayant le plus de chances d'atteindre l'indépendance transfusionnelle en analyse multivariée étaient ceux dont la cellularité médullaire était inférieure à 20%.

## **Conclusion**

Ainsi, cette étude suggère que la forme particulière qu'est la myélodysplasie hypoplasique pourrait être efficacement traitée par un traitement immunosuppresseur. Compte tenu des alternatives thérapeutiques limitées dans cette maladie, une étude de phase III se focalisant sur cette population de patients devrait permettre de confirmer définitivement ces données. L'autre question soulevée par cette étude est celle de reconsidérer ces formes hypoplasiques de myélodysplasies comme d'authentiques aplasies médullaires acquises, dont le diagnostic se ferait alors qu'il existe déjà une évolution clonale.

## **Brèves**

Une large étude rétrospective de l'EBMT (Rice et al., abstract 2446) s'intéressait aux résultats de l'allogreffe chez 538 patients de plus de 50 ans atteints d'aplasie médullaire sévère. Compte tenu du caractère rétrospectif, les prophylaxies et conditionnements étaient variables selon les centres. La survie globale à 3 ans était de 56%. Le taux de GVH aiguë était de 4% (Alemtuzumab) à 33% (inhibiteur de calcineurine-mycophenolate) selon les prophylaxies. De même, le taux de GVH chronique à 2 ans était lui aussi variable (de 11% à 50%). La principale cause de décès était infectieuse (40%). Ainsi, si l'allogreffe semble faisable dans cette population, un biais de recrutement doit conduire à considérer ces résultats avec précaution.

## EFFICACITE D'UN INHIBITEUR DE MEK DANS LES HISTIOCYTOSES SANS ET AVEC MUTATION DE BRAF.

### Abstracts 257.

Phase 2 Trial of Single-Agent Cobimetinib for Adults with BRAF V600-Mutant and Wild-Type Histiocytic Disorders

Eli L Diamond et al.

### *Rationnel de l'étude*

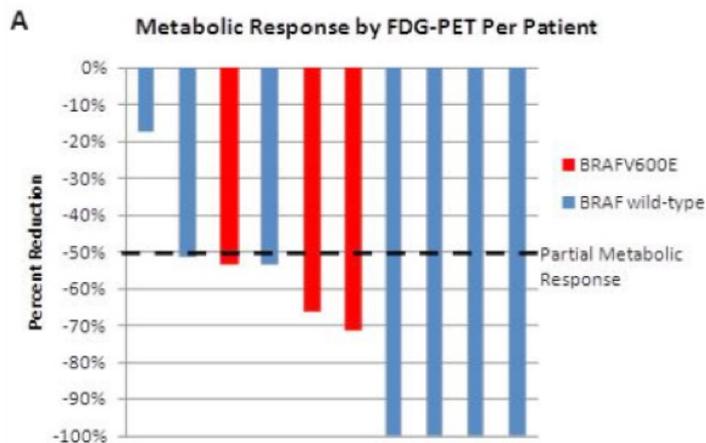
La majorité des patients ayant une MEC est porteuse d'une mutation de la voie MAPK, incluant BRAFV600E, MAP2K1, NRAS, ou KRAS. Ceci a profondément modifié la stratégie thérapeutique de la MEC. Bien que l'IFN $\alpha$  reste le traitement de première intention, il est responsable de nombreux effets secondaires et semble avoir une moindre efficacité dans les maladies les plus étendues. Le Vemurafenib est un inhibiteur de BRAF validé en 2011 par la FDA dans le traitement du mélanome avancé chez les patients porteurs de la mutation BRAFV600E. Il a depuis montré son efficacité dans le traitement de la MEC. Haroche et al ont rapporté une amélioration dramatique, clinique, biologique et au TEP-scanner, chez 3 patients porteurs d'une MEC isolée ou associée à une histiocytose Langerhansienne, sévère et réfractaire [1]. Le cobimetinib, un inhibiteur de MEK, a été utilisé avec efficacité chez trois patients porteurs d'une MEC sans mutation de BRAF ou porteur d'une mutation MAP2K1 (autre mutation activant la voie MAPK) [2].

### *Objectifs et méthodes*

L'objectif de cette étude de phase 2 était d'évaluer l'effet du Cobimetinib chez les patients porteurs d'une histiocytose avec une atteinte sévère d'organe, porteurs ou non de mutation de BRAF. Les patients porteurs de la mutation étaient intolérants aux inhibiteurs de BRAF ou ne n'y avaient pas accès. Le Cobimetinib était administré en une prise orale quotidienne de 60mg, sous forme de cycles de 21 jours tous les 28 jours. Le critère de jugement principal était la réponse au TEP-scanner. La réponse complète était définie par une normalisation de la fixation du 18F-fluorodeoxyglucose (18-FDG) c'est-à-dire une fixation du 18-FDG identique à celle attendue physiologiquement dans l'organe concerné. La réponse partielle était définie par une réduction d'au moins 50% de l'hyperfixation du 18-FDG. La réponse était évaluée toutes les 8 semaines.

### *Résultats*

Onze patients ont été inclus, dont 8 non mutés pour BRAF. Huit étaient porteurs d'une MEC, un d'une maladie de Rosai-Dorfman, un d'une forme mixte (MEC + Rosai-Dorfman), et un d'une histiocytose Langerhansienne. L'âge médian était de 53 ans. L'évaluation de la réponse n'a été possible que sur 10 patients. Quarante pour cent des patients étaient répondeurs, 40% avaient une réponse complète définie par une, 50% une réponse partielle (Figure A) et 10% pas de réponse, sans progression.



**Figure A.** Evaluation de la réponse métabolique au TEP scanner sous Cobimetinib.

Le délai médian avant réponse étant de 2,6 mois (1,6 à 10,8 mois). La durée médiane de la réponse était de 6,6 mois (1,0 à 20,8 mois). Le score de sévérité des symptômes s'améliorait chez 9 patients après 4 cycles de traitements (diminution du score de 31% en moyenne).

On observait une diminution du taux de cytokines, notamment de l'IL-8 et de l'anti-TNF $\alpha$ , sous traitement par Cobimetinib (chez deux patients testés).

Concernant la tolérance, les effets secondaires de stade 3 et 4 suivants ont été observés : thrombose rétinienne chez un patient, lymphopénie (23%), hyponatrémie (23%), élévation de la lipase (15%), diarrhée et hypocalcémie. Un patient est décédé d'une détresse respiratoire, sans lien avec le Cobimetinib.

## Conclusion

Ces résultats soulignent le rôle central de l'activation de la voie MAP-kinase chez les patients porteurs d'une MEC.

Il convient cependant de noter que tous les patients en réponse complète n'avaient pas de mutation somatique BRAF dans les lésions. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la place des thérapies ciblées inhibant MEK dans la stratégie thérapeutique, la durée optimale de traitement par Cobimetinib, et l'efficacité de bithérapie inhibant MEK et BRAF chez les patients réfractaires ou en réponse partielle.

En conclusion, le Cobimetinib, un inhibiteur de MERK, semble efficace et sûr dans le traitement de la MEC avec présence ou non de mutation de BRAF.

## Références

**1 -** Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121:1495-500. doi:10.1182/blood-2012-07-446286.

**2 -** Cohen Aubart F, Emile J-F, Maksud P, Galanaud D, Cluzel P, Benameur N, et al. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2016:n/a-n/a. doi:10.1111/bjh.14284.

# UN ARGUMENT SUPPLEMENTAIRE POUR UNE ORIGINE CLONALE À LA MALADIE D'ERDHEIM-CHESTER

Abstracts 3788.

Clonal Hematopoiesis in Erdheim-Chester Disease

Julien Haroche et al.

## Rationnel de l'étude

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC) est une maladie systémique rare (moins de 1 000 cas décrits), appartenant au spectre des histiocytoses non Langerhansiennes, caractérisée par l'infiltration de différents organes par des histiocytes spumeux. Ces histiocytes sont classiquement CD68+, CD163+, et CD1a-, ce qui permet de distinguer la maladie de l'histiocytose Langerhansienne [1]. Depuis 2010, nous savons que la MEC est fréquemment associée (>60% des cas) à des mutations BRAFV600E, responsables d'une activation de la voie de signalisation MAP-kinase. Ceci a amené à reclassifier la maladie avec les néoplasies lymphoïdes (classification WHO 2016).

## Objectifs et méthodes

Cette étude avait pour objectif de rechercher les 36 gènes les plus souvent mutés dans les hémopathies myéloïdes malignes par séquençage nouvelle génération, sur un échantillon de moëlle osseuse de patients porteurs d'une MEC.

## Résultats

Soixante-neuf patients ont été inclus, avec un âge médian de 63 ans, et une durée d'évolution médiane de la maladie de 4,2 ans. Soixante-quinze mutations somatiques ont été mises en évidence, en dehors de la mutation BRAFV600E, chez 42% des patients (n=29). La plupart d'entre eux étaient porteurs de plusieurs mutations. Les mutations les plus fréquemment rencontrées étaient TET2, ASXL1, DNMT3A et NRAS (16, 7, 5 et 4 patients respectivement). L'association bien connue entre âge et hématopoïèse clonale est retrouvée ici : la présence et le nombre de mutations étaient significativement associés à l'âge des patients ( $p=0.0055$  et  $p=0.0069$  respectivement). Douze patients avaient une néoplasie myéloïde associée à la MEC (essentiellement des LMMC). La mutation BRAFV600E était retrouvée dans les histiocytes des tissus chez 40 patients sur 61 et dans la moëlle osseuse chez 13 patients sur 60. De façon intéressante, les patients non porteurs de mutation somatique sur le panel de gènes promoteurs de néoplasie myéloïde, ni de mutation BRAFV600E avaient une présentation clinique différente : moindre fréquence d'une atteinte cardiaque, (29 versus 69%;  $p=0.005$ ), moindre fréquence de l'atteinte vasculaire (41 versus 73%;  $p=0.02$ ) et moins d'association à l'histiocytose Langerhansienne (0 versus 23%;  $p=0.03$ ).

## Conclusion

La physiopathologie de la MEC fait débat. Est-elle secondaire à une inflammation chronique ou à une hématopoïèse clonale ? Papo et al. avaient apporté des arguments en faveur d'un processus néoplasique clonal en mettant en évidence une association entre MEC et néoplasie myéloïde chez 10,1% des patients (le plus souvent : syndrome myéloprolifératif ou syndrome myélodysplasique) [2]. Cette étude amène des arguments supplémentaires pour cette hypothèse. En effet, une hématopoïèse clonale augmente le risque de survenue d'une hémopathie maligne (HR = 12,9 ; IC95% [5,8-28,7]) [3]. Les mutations les plus fréquemment retrouvées intéressent trois gènes : DNMT3A, ASXL1, et TET2. Or, dans l'étude que nous rapportons, la fréquence des mutations somatiques était nettement plus élevée que dans une population du même âge : 42 % dans cette étude avec un âge médian de 63 ans versus 5,6% des patients entre 60 et 69 ans non porteurs d'hémopathie (IC95% : 5,2-6,3) dans l'étude de Jaiswal et al [4].

Il pourrait être intéressant de rechercher si ces mutations somatiques sont retrouvées dans les histiocytes infiltrant les organes atteints. D'autre part, la mise en évidence de ces mutations somatiques chez un patient pourrait-elle être un marqueur de survenue de néoplasie myéloïde ? Une autre piste serait de corrélérer la présence de plusieurs mutations somatiques avec la sévérité de la MEC. La connaissance du statut mutationnel pourrait alors avoir un impact sur la décision thérapeutique.

## Références

**1** - Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester Disease: Comprehensive Review of Molecular Profiling and Therapeutic Advances. *Anticancer Res* 2017;37:2777-83. doi:10.21873/anticancer.11629.

**2** - Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Emile J-F, Roos-Weil D, Gupta N, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017;130:1007-13. doi:10.1182/blood-2017-01-761718.

**3** - Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477-87. doi:10.1056/NEJMoa1409405.

**4** - Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-98. doi:10.1056/NEJMoa1408617.

## EFFICACITE D'UN ANTICORPS ANTI-C1S DANS LA MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES.

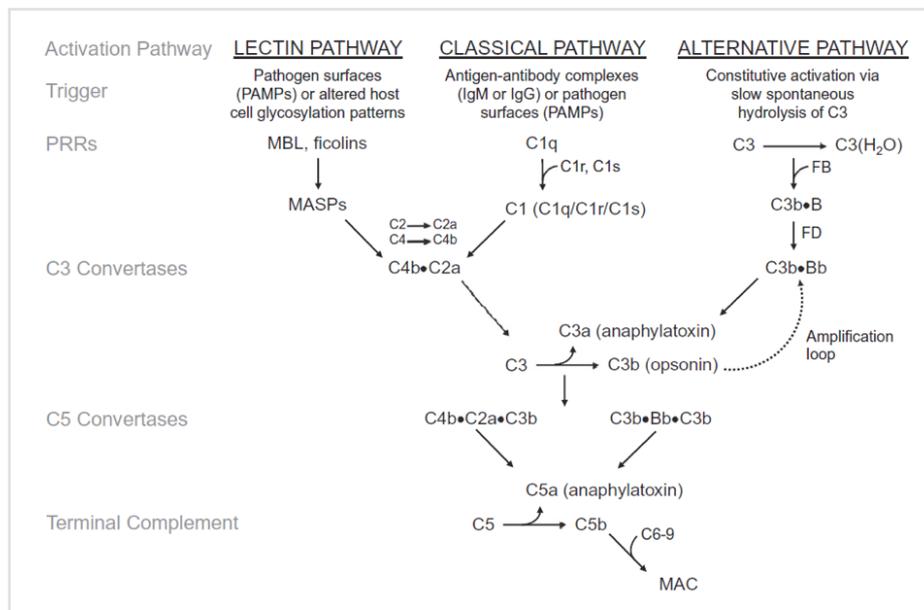
### Abstracts 703.

Long Term Efficacy, Safety and PK/PD Profile of the Anti-C1s Antibody (BIVV009) in Primary Cold Agglutinin Disease Patients

Ulrich Jaeger et al.

### Rationnel et objectif de l'étude

La maladie des agglutinines froides (MAF) est une anémie hémolytique auto-immune (AHA) à auto-anticorps « froids », qualifiés d'« agglutinines froides ». L'autoanticorps en cause correspond le plus souvent à une IgM kappa monoclonale, qui se lie aux hématies (le plus souvent à l'antigène I) à basse température (4°C). L'IgM ainsi fixé à la membrane des hématies active la voie classique du complément (figure 1). La C1 estérase activée génère la C3 convertase (C4b-C2a) qui clive le C3 en C3a et C3b. Le C3b reste fixé sur les parois des érythrocytes, se lie aux récepteurs du complément situé sur les macrophages du système réticulo-endothélial provoquant son opsonisation. Cette activation du complément a lieu principalement dans le foie, l'hémolyse est donc extra-vasculaire [1].



**Figure 1 :** Schéma de la cascade du complément, d'après Blaines et al. Blood reviews. 2017

Sur le plan thérapeutique, outre les mesures symptomatiques, un traitement systémique visant à cibler le clone B peut être indiqué notamment en cas d'anémie < 10g/dL et de dépendance transfusionnelle. Le rituximab est alors le traitement de première intention, mais il ne se révèle efficace chez environ 50% des patients et ce de façon transitoire[2,3]. L'association de fludarabine ou de bendamustine au rituximab permet d'augmenter le taux de réponse mais au prix d'une toxicité accrue et souvent limitative chez des patients âgés souvent porteurs de comorbidités. Une alternative à un traitement visant à cibler le clone B

consiste à inhiber l'activation du complément responsable de l'hémolyse.

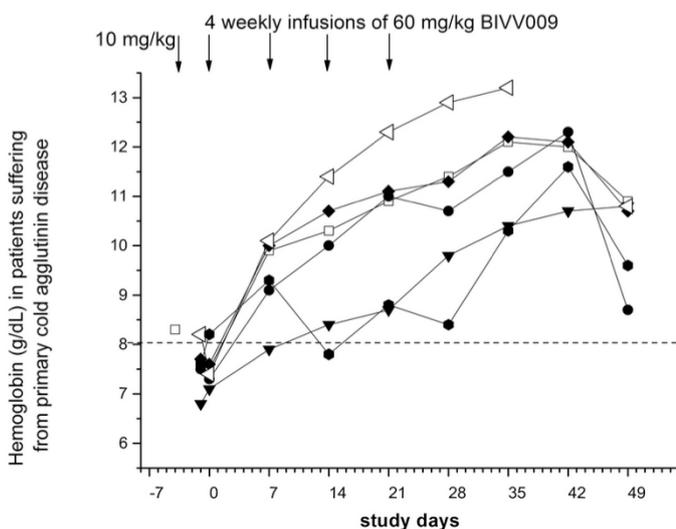
Le BIVV009 est un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG4 inhibant la fraction C1s du complément et bloquant ainsi la voie classique du complément. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du BIVV009 chez des patients atteints d'une MAF symptomatique.

## Méthodes

Cette étude de phase 1b était divisée en trois phases : les phases A et B visaient à déterminer la pharmacocinétique du BIVV009 en une (phase A) ou plusieurs injections (phase B) chez des volontaires sains. Dix patients avec une MAF étaient inclus dans la phase C. Ces derniers recevaient une dose test de 10mg/kg de BIVV009 par voie intra veineuse suivie d'une dose pleine de 60 mg/kg 1 à 4 jours après, répétées une fois par semaine pour un total de 4 doses pleines. Chaque injection de BIVV009 durait environ une heure. Enfin, un traitement d'entretien était évalué chez 6 patients par une injection bi hebdomadaire de 5,5g dans le cadre d'une ATU nominative.

## Résultats

Au total 10 patients dont 8 femmes ont été inclus, dont l'âge médian était de 69,5 ans. La MAF était considérée comme primitive dans 6 cas et associée à un lymphome lympho-plasmocytaire chez 4 patients. Le taux médian d'hémoglobine à inclusion était de 7,8g/dL [extrêmes : 6,1-10,4]. A l'exception d'un patient, tous avaient reçu au moins une ligne thérapeutique avant l'inclusion dont notamment des corticoïdes (n=5), et/ou du rituximab (n=5). La tolérance immédiate des injections était bonne, sans nécessité de prémédication. Sous BIVV009, tous les patients (n=10) ont obtenu une indépendance transfusionnelle. Tous les patients ont répondu avec une augmentation rapide de l'hémoglobine en médiane de 3,9 g/dL [0,5 à 4,8] dans les six semaines d'observation. L'augmentation du taux d'Hb était > 2 g chez 7 patients sur 10 et < 2g chez 3 patients parmi lesquels 2 avaient un lymphome lymphoplasmocytaire avec un envahissement médullaire, et un avait une AHA1 mixte. Sous BIVV009, l'hémolyse extra vasculaire s'amendait rapidement, comme en témoignait la normalisation de la bilirubine et des LDH. Comme attendu ce traitement n'avait pas d'effet manifeste sur l'acrocyanose.



L'anémie semblait réapparaître une fois que le BIVV009 était éliminé de la circulation environ 3 à 4 semaines après la dernière injection (figure 1). Un re traitement par BIVV009 en entretien était associé à une réponse persistante, sans effet indésirable à 18 mois d'observation.

**Figure 1 :** Taux d'hémoglobine chez 6 patients porteurs d'une MAF primitive durant la première phase de traitement de 6 semaines. MAF : maladie des agglutinines froides.

## Commentaire

Cette étude ouverte de phase Ib portant sur une petite cohorte de patients porteurs d'une MAF symptomatique montre une efficacité rapide et cliniquement pertinente (indépendance transfusionnelle) du BIVV009 sur l'hémolyse. Sous réserve du faible nombre de patients, la tolérance du traitement était bonne, aucun effet indésirable (notamment infectieux) de grade 3 ou 4 n'ayant été observé pendant la période de suivi.

Ses résultats préliminaires prometteurs permettent d'envisager à terme l'utilisation de cet inhibiteur du complément soit de façon transitoire dans des phases d'exacerbation de la maladie soit plus sur le long cours chez des patients n'ayant pas répondu au rituximab ± associé à la chimiothérapie ou ne pouvant pas recevoir de traitement cytotoxique du fait de comorbidités. Deux essais de phase II multicentriques et internationaux testant l'efficacité et la tolérance du BIVV009 devraient débuter dans la MAF en 2018.

## Références

- 1** - Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev* 2017;31:213-23.
- 2** - Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017;129:2971-9.
- 3** - Haute Autorité de Santé - Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et de l'adulte. 2017.

## RAPPELS GÉNÉRAUX

La mastocytose est une prolifération clonale de cellules mastocytaires anormales, s'accumulant dans divers tissus. Les symptômes sont variés, et sont liés à la dégranulation des mastocytes ainsi qu'à l'infiltration tissulaire des mastocytes pathologiques. Il existe plusieurs formes cliniques allant de la simple atteinte cutanée, à des formes agressives avec signes généraux et atteintes d'organes, menaçant le pronostic vital. La classification WHO distingue 7 sous types, parmi lesquels on distingue 3 formes de mastocytoses systémiques avancées : mastocytose systémique agressive (= présence de critères C), mastocytose systémique associée à une autre hémopathie et la leucémie à mastocytes (>20% de blastes médullaires).

### Critères de réponse selon l'IWG-MRT-ECNM

#### Réponse complète

- Pas d'agrégat mastocytaire.
- Tryptase sérique < 20 ng/mL.
- Normalisation de la NFS.
- Résolution des symptômes C.

#### Réponse partielle

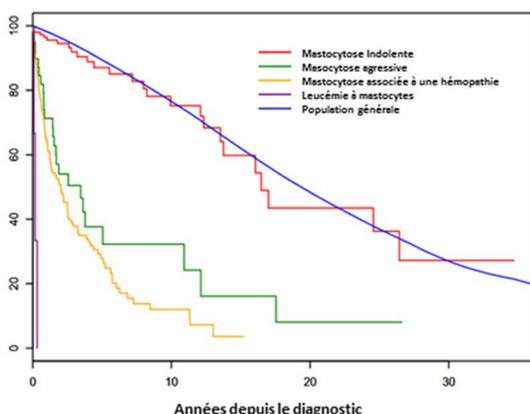
- > 50% de réduction des agrégats de mastocytes
- > 50% de réduction de la tryptase sérique.
- Résolution d'au moins 1 symptôme C.

#### Amélioration clinique

- Au moins un critère de réponse en l'absence de maladie progressive

### Critères WHO de mastocytose systémique (Critère majeur + 1 mineur ou 3 mineurs)

Critère majeur	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détection en anatomopathologie (hors peau) d'infiltrats denses, multifocaux, d'au moins 15 mastocytes en agrégats.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence en anatomopathologie (hors peau) ou au myélogramme de &gt;25% de mastocytes anormaux.</li> <li>• Présence d'une mutation de KIT816</li> <li>• Mastocytes (hors peau) exprimant le CD2 et/ou CD25 en plus des marqueurs mastocytaires.</li> <li>• Tryptase sérique &gt; 20 ng/mL en l'absence de pathologie myéloïde clonale associée.</li> </ul>
Symptômes « C »	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytopénies ( Hb&lt;10g/dL et/ou plaquettes &lt; 100 000 et/ou GB &lt; 1x10<sup>9</sup>/L).</li> <li>• Hépatomégalie avec dysfonction hépatique, ascite, et/ou hypertension portale.</li> <li>• Atteinte osseuse (lésion ostéolytique, fracture pathologique).</li> <li>• Splénomégalie avec signes d'hypersplénisme.</li> <li>• Malabsorption avec perte de poids en rapport avec un infiltrat mastocytaire.</li> </ul>	



Années depuis le diagnostic

La mastocytose est associée dans plus de 90% des cas à une mutation du gène KIT, codant pour un récepteur à Tyrosine Kinase de type III. Cette mutation (essentiellement la mutation KIT D816V) assure un gain de fonction expliquant une partie de la pathophysiologie de la maladie. La présence de co-mutations est fréquemment retrouvée dans les mastocytoses systémiques avancées, en particulier RUNX1, ASXL1 et SRSF2, et impactent négativement le pronostic.

Le pronostic des mastocytoses systé-

miques avancées demeure mauvais, avec des médianes de survies d'environ 3 ans, 2 ans et moins de six mois respectivement pour les formes agressives, associée aux hémopathies et les leucémies à mastocytes.

Outre la prise en charge symptomatique, les alternatives thérapeutiques actuelles reposent sur la Cladribine et l'Interferon alpha, permettant des réponses transitoires chez un peu plus de la moitié des patients. L'allogreffe, uniquement évaluée dans des séries rétrospectives, aurait un potentiel curatif. Plus récemment des thérapies ciblées, en particulier la Midaustorine, ont démontré une efficacité notable dans les mastocytoses systémiques avancées.

## **ETUDE DE PHASE I : EFFICACITÉ CLINIQUE DU BLU-285, UN INHIBITEUR HAUTEMENT SÉLECTIF DE KIT D816V DANS LA MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE AVANCÉE**

DeAngelo et al.

### ***Rationnel de l'étude***

En 2016, une vaste étude de phase II, impliquant 116 patients atteints de mastocytose systémique avancée, traités par Midostaurine, a été publié dans le NEJM. Cet inhibiteur multi kinase (dont KIT D816V) permettait l'obtention d'une réponse globale chez 60% des patients, avec des effets secondaires hématologiques significatifs chez près d'un tiers des patients. Les survies globale et sans progression étaient respectivement de 29 et 14 mois. Le BLU-285 est un inhibiteur de Tyrosine Kinase spécialement conçu pour le traitement de la mastocytose systémique, avec un IC50 dix fois inférieur à la Midaustorine. Les résultats de la première partie (d'escalade de dose) de phase I du BLU-285 dans cette indication étaient rapportés.

### ***Résultats***

L'objectif principal était de déterminer la dose maximale tolérée, la dose thérapeutique idéale et le profil de toxicité. Une étude pharmacocinétique et l'efficacité anti-tumorale étaient également évalués. Étaient éligibles les patients atteints de mastocytose systémique avancée, âgés de plus de 18 ans, dont le Performans Status était entre 0 et 3, avec des plaquettes > 25 000 et des neutrophiles supérieurs à 500. Le traitement était administré quotidiennement, per os, à une dose allant de 30 à 400 mg/j. Trente deux patients ont été inclus. L'âge médian était de 63 ans. Les patients étaient atteints de mastocytose systémique agressive (n=17), de mastocytose systémique associée à une hémopathie (n=9) ou d'une leucémie à mastocytes (n=3). Quarante huit pour cent d'entre eux avaient une mutation KIT D816V. Les patients avaient reçu des traitements préalables pour 69% d'entre eux, et de la Midostaurine chez 4 patients.

La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte après escalade de dose jusqu'à 400 mg, et la dose de 300 mg a été retenue comme dose thérapeutique idéale. Les effets de grade 1-2 étaient fréquents, et 50% des patients ont subi des effets secondaires de grade 3 ou 4 (notamment 13% de neutropénies, 6% de thrombopénie, 9% d'anémie). Après une médiane de suivi de 9 mois, 30 patients poursuivaient encore le traitement. Quelque soit la dose, on observait une baisse rapide et durable de la tryptase sérique, au moins supérieure

à 50% chez tous les patients, ainsi que de la charge allélique exprimée. Soixante pour cent des patients atteignaient une réponse complète médullaire et une réduction de la taille de la rate de plus de 35%. Dix huit patients étaient évaluables en terme de réponses. Le taux de réponse globale était de 72% (2 réponses complètes, 8 réponses partielles, 3 améliorations cliniques) et cette réponse semblait durable.

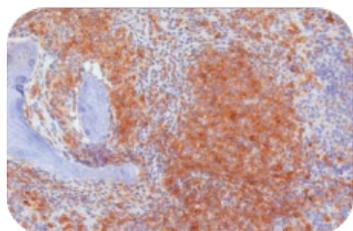
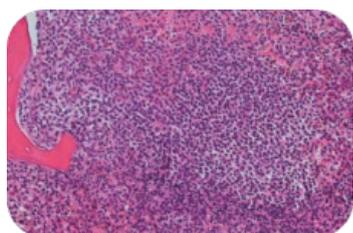
## **Conclusion**

Le profil de toxicité et l'efficacité clinique sont prometteurs, et un essai de phase II est nécessaire pour confirmer ces résultats préliminaires.

## **ETUDE DE PHASE 2 : EFFICACITÉ DU BRENTUXIMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE AVANCÉE**

John Baird et al.

### **Rationnel de l'étude**



Des études anatomopathologiques ont mis en évidence que le CD30 était exprimé jusque dans 85% des mastocytoses systémiques avancées. Dès lors, il semblait logique de proposer le Brentuximab Vendotin (BV, anticorps dirigé contre le CD30 immunoconjugué avec un inhibiteur des microtubules) chez les patients atteints de mastocytoses systémiques. Une série de 4 patients traités par Brentuximab avait été rapporté en 2016 dans Leukemia research. Deux patients avaient présentés une réponse significative, prolongée pendant plusieurs années pour l'un d'entre eux. L'étude de phase II présentée cette année à l'ASH sous forme de poster se proposait d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Brentuximab dans une plus large cohorte de patients atteints de mastocytose systémique avancée.

### **Résultats**

Le BV était administré à la dose de 1.8 mg/kg IV toutes les 3 semaines, à raison de 8 cycles. Le critère de jugement principal était la réponse globale. Dix patients ont été inclus : 3 mastocytoses systémiques agressives, 5 mastocytose systémique associée à une autre hémopathie, 2 leucémies à mastocytes. L'âge médian des patients était de 72,5 ans et tous présentaient une mutation de KITD816V. La plupart avait été préalablement traités. Après un suivi médian de 114 jours, aucun patient n'avait répondu au traitement et aucune baisse persistante de la tryptase sérique n'était observée. Les effets secondaires étaient fréquents et superposables à ceux rapportés dans d'autres indications.

## Conclusion

Une étude au résultat négatif qui sonne le glas du Brentuximab dans la mastocytose systémique.

### Brèves



Une étude du registre européen des mastocytoses rapportée sous forme de poster avait pour objectif d'identifier les caractéristiques d'une entité provisoire de la classification WHO, la mastocytose médullaire. Celle-ci est caractérisée par une prédominance masculine, une faible masse tumorale, un niveau bas de tryptase, des symptômes liés à la libération de médiateurs modérés et une anaphylaxie franche aux piqûres d'hyménoptères. La survie sans événements à dix ans était de 88,5%.



Une étude de l'équipe de Bologne s'est intéressée à la perte non génomique de SETD2 identifiée dans la mastocytose. L'ubiquitine ligase MDM2 entraîne une dégradation de SETD2, une méthyltransférase aux rôles clés dans la transcription et l'épissage. Cette dégradation de SETD2 entraîne une perte de l'H3K36Me3, une dégradation de p53, une augmentation des dommages à l'ADN. L'inhibition du protéasome entraînait l'apoptose et la perte de prolifération des cellules tumorales.

## CARACTERISTIQUES DES MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES ASSOCIEES A UN CONTEXTE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES ALLOGENIQUES.

Abstracts 666.

Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA): Not a Singular Entity

Ang Li et al.

### *Rationnel de l'étude et objectif*

Ces dernières années ont vu des progrès dans la connaissance des microangiopathies thrombotiques (MAT) secondaires à un contexte de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy, TA-TMA). Bien qu'elle partage certains aspects avec les MAT classiques, la TA-TMA tend à être individualisée sur le plan physiopathologique (activité d'ADAMTS13 normale), thérapeutique (efficacité médiocre des échanges plasmatiques), et pronostic (péjoratif à court terme). Elle se caractérise par une agression endothéliale disséminée des vaisseaux de petits calibres, responsable d'une atteinte multi-systémique.

Cette étude monocentrique longitudinale, réalisée au centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson, avait pour but de décrire l'incidence, les étiologies, les traitements et le pronostic des TA-TMA.

### *Méthodes*

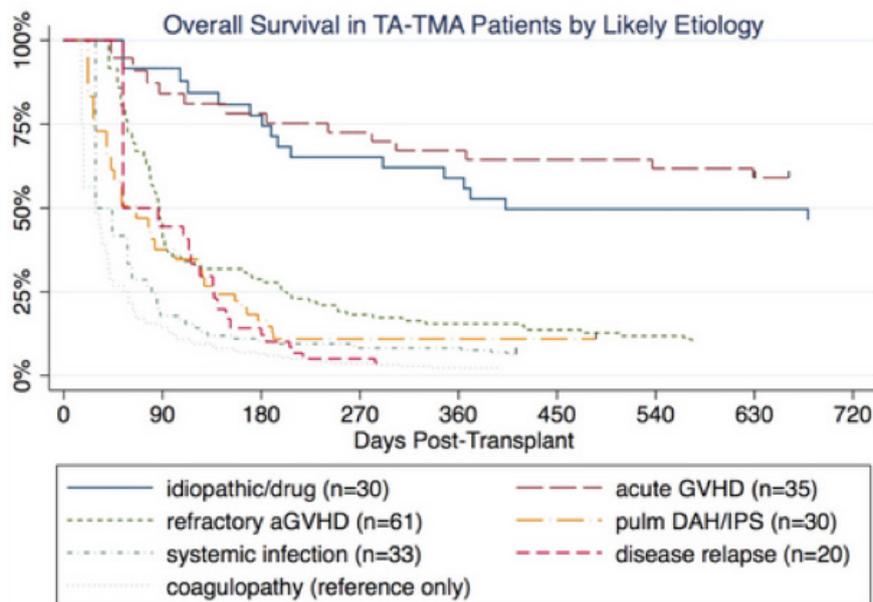
Le syndrome de MAT était défini par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (anémie avec élévation du taux de LDH supérieure à deux fois la normale et présence de schizocytes), d'une thrombopénie (inférieure à  $50 \times 10^9/L$  ou diminution d'au moins 50% par rapport au taux de base), en l'absence de coagulopathie (INR > 1,5). Les dossiers de patient présentant une anémie hémolytique mécanique, puis ceux présentant une hémolyse sans orientation, ont été évalués afin d'identifier tous les cas entre le J1 post allogreffe et la date de point ou de décès. La rémission était définie par l'absence de schizocytes, des LDH inférieurs à 1,5 la normale, et l'indépendance en transfusion plaquettaire.

### *Résultats*

Deux mille deux cent quarante et un dossiers de patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont été évalués entre 2006 et 2015. Parmi eux, 209 patients (9%) répondaient aux critères diagnostiques de MAT. L'incidence de la TA-TMA était inférieure chez les patients primo-allogreffés par rapport aux patients déjà allogreffés par le passé (7% versus 12% à 100 jours de l'allogreffe). Le délai médian de survenue post-greffe était de 62 jours (35-93 jours). L'âge médian était de 52ans, 44% des patients étaient

des femmes. Un conditionnement atténué avait été effectué chez 43% des patients, et une irradiation corporelle totale chez 20% d'entre eux. Quarante vint seize pour cent des patients étaient exposés aux inhibiteurs de la calcineurine. Au diagnostic de TA-TMA, le taux moyen d'hémoglobine était de 9,6g/L. Une insuffisance rénale aiguë, un déficit neurologique, ou une hémorragie alvéolaire diffuse étaient observées chez respectivement 43%, 19% et 17% des patients. Les facteurs déclenchants les plus fréquemment retrouvés étaient : une GVH réfractaire à une corticothérapie haute dose (25,12%), une GVH aiguë (21,4%), et un sepsis (20,47%). Les autres contextes étaient une TA-TMA idiopathique ou iatrogène, une rechute de la maladie, et une hémorragie alvéolaire.

Le suivi médian était de 181 jours. 25% des patients étaient en rémission biologique. La survie selon les différents facteurs déclenchants est représentée sur la figure 1. La GVH aiguë (non réfractaire) et les TA-TMA idiopathique ou iatrogène étaient de bon pronostic, avec une survie proche de celle des patients allogreffés sans TA-TMA. Les autres groupes avaient un pronostic nettement plus sombre.



**Figure 1 :** *Survie globale, représentée selon les étiologies de la TA-TMA.*

Au plan thérapeutique, le traitement le plus souvent mis en œuvre a été l'arrêt ou le changement d'immunosuppresseur (32%). Il n'y avait pas d'association entre le changement d'inhibiteur de calcineurine et la rémission de la MAT (24 vs 26%,  $p = 0,80$ ). De même, le changement ou l'arrêt de l'inhibiteur de calcineurine n'a pas modifié la survie à 6 mois ( $HR=0,76$ ,  $p =0,23$ ). Des échanges plasmatiques ont rarement été effectués. La MAT s'est améliorée le plus souvent avec le traitement du facteur déclenchant. La rémission était associée à une augmentation significative de la survie ( $HR 0,35$ ,  $p <0,01$ ).

## Commentaires

Il s'agit de l'une des plus larges cohortes étudiant les TA-TMA. L'incidence des TA-TMA était de 9% chez les patients allogreffés dans cette étude. Dans la littérature, cette incidence varie grandement selon les critères diagnostiques utilisés, de 0 à 64%, avec une

mortalité pouvant atteindre 100% des cas [1]. Le diagnostic de TA-TMA peut être difficile, en particulier en cas d'atteinte multi-systémique. En effet, ses signes cliniques et biologiques caractéristiques peuvent être retrouvés dans d'autres complications de l'allogreffe de cellule souche hématopoïétique : sepsis, maladie du greffon contre l'hôte, hypertension artérielle maligne... Le rein est l'organe le plus fréquent touché comme dans cette étude, mais nous ne connaissons pas la proportion de patient ayant nécessité une hémodialyse. Les causes/facteurs déclenchants retrouvés sont ceux déjà décrits [1-3]. Concernant l'hémorragie alvéolaire, il peut être difficile de déterminer si elle est le facteur déclenchant ou une atteinte d'organe secondaire à la TA-TMA.

Cette étude confirme le taux de mortalité élevé chez les patients avec TA-TMA. Les causes associées à un meilleur pronostic étaient l'origine iatrogène ou l'absence de cause déclenchante, et l'association à une GVH aiguë.

Bien que le changement de traitement immunosuppresseur peut parfois suffire à corriger le tableau, l'arrêt ou le changement d'inhibiteur de calcineurine n'a pas été associé à une rémission dans cette étude, comme cela a déjà été rapporté [4].

## Références

1 - Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2017.

2 - Coppo P, Centre de référence des microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT). [Secondary thrombotic microangiopathies]. *Rev Med Interne* 2017;38:731-6.

3 - Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29:191-204.

4 - Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2009;4:345-53.

## CONFIRMATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU CAPLACIZUMAB DANS LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE DANS UNE ETUDE DE PHASE 3 RANDOMISEE ET CONTROLEE CONTRE PLACEBO

### LBA -1

Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Marie Scully MD; Spero R Cataland, MD; Flora Peyvandi, MD, PhD; Paul Coppo MD, PhD; Paul Knöbl, MD, PhD; Johanna A. Kremer Hovinga, MD; Ara Metjian, MD; Javier de la Rubia, MD; Katerina Pavenski, MD; Filip Callewaert, PhD; Debjit Biswas, PhD; Hilde de Winter, MD and Robert K. Zeldin, MD.

## Rationnel de l'étude et objectifs

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) est une forme de microangiopathie thrombotique d'évolution rapidement fatale en l'absence d'un traitement adapté [1]. Le PTT se caractérise par une activité ADAMTS13 indétectable (< 10%). ADAMTS13 est la métalloprotéase qui clive les multimères de facteur Willebrand, et ce déficit sévère est responsable de l'agrégation excessive des plaquettes avec le facteur Willebrand dans la microcirculation de différents organes. La conséquence est une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis), une thrombopénie profonde et des défaillances d'organes touchant en particulier le cerveau et le cœur. La majorité des PTT sont autoimmuns, c'est-à-dire liés à la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 altérant l'activité de la protéine.

Le traitement standard du PTT comporte des échanges plasmatiques quotidiens et une corticothérapie, avec de manière croissante du rituximab [2]. Cependant, la mortalité reste élevée (10 à 15%) malgré un traitement bien mené, et 15% des malades sont réfractaires à ce traitement. Récemment, le caplacizumab, un nanobody humanisé dirigé contre le domaine A1 du Facteur Willebrand et permettant d'inhiber son interaction avec les plaquettes, a été évalué dans le PTT acquis au cours d'un essai de phase 2 (essai TITAN). Sous caplacizumab, les patients ont normalisé plus rapidement leurs plaquettes, et la fréquence des exacerbations était moindre que dans le groupe placebo [3].

Cette étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et nommée HERCULES avait pour objectif de confirmer ces premiers résultats.

## Méthodes et résultats

Après un premier échange plasmatique, les patients avec un diagnostic de PTT acquis étaient randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir 10mg de caplacizumab ou un placebo, en association au traitement standard. Le schéma d'administration du caplacizumab était le suivant : une première dose intraveineuse avant le début des échanges plasmatiques, suivie d'une dose quotidienne en sous-cutanée au cours des échanges plasmatiques et pendant les 30 jours suivant le dernier échange plasmatique. Le traitement proposé en aveugle pouvait être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires en cas de persistance d'une activité ADAMTS13 < 10%. Par la suite les patients étaient observés durant 28 jours.

L'efficacité, la tolérance et le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique du caplacizumab ont été étudiés. Le critère de jugement principal était le délai de normalisation des plaquettes ( $\geq 150 \times 10^9/L$  malgré l'arrêt des échanges plasmatiques depuis 5 jours). Les critères de jugement secondaires étaient au nombre de 4 :

- 1 - Taux de mortalité spécifique au PTT, rechute, évènements thrombotiques majeurs. Critères évalués en aveugle par un comité indépendant ;
- 2 - Taux de rechute sur toute la durée de l'étude ;
- 3 - Fréquence des PTT réfractaires ;
- 4 - Délai de normalisation des marqueurs de souffrance d'organe sériques: LDH, troponine cardiaque et créatinine.

## Résultats

Cent quarante-cinq patients ont été randomisés, 73 dans le groupe placebo, 72 dans le groupe caplacizumab. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires.

Le traitement par caplacizumab était associé de façon significative à une réponse plaquettaire plus rapide, avec une probabilité d'avoir un taux de plaquettes supérieur de 50% par rapport au placebo à chaque instant du suivi (RR : 1.55, 95% CI [1.10 - 2.20],  $p < 0,01$ ). Point important, les patients sous caplacizumab avaient beaucoup moins d'épisodes d'exacerbation de leur maladie durant la phase aiguë (réduction de 67%,  $p < 0,001$ ), ce qui a eu pour conséquence de réduire le nombre de jours d'échanges plasmatiques de 38%, le nombre de jours passés en soins intensifs de 65% et le nombre de jours d'hospitalisation de 31%. Par ailleurs, le nombre de patients réfractaires était plus faible sous caplacizumab (0 versus 3 dans le groupe placebo,  $p = 0,057$ ), et aucun décès n'a été attribué au PTT (contre 3 décès dans le groupe placebo).

Enfin, une rechute ou un évènement thrombotique majeur ont été observés chez 9 (12,7%) des patients sous caplacizumab contre 36 (49,3%) dans le groupe placebo, soit une réduction de risque de 74% ( $p < 0,0001$ ). Point notable, 6 des exacerbations dans le groupe caplacizumab sont survenues à l'arrêt du médicament pour raisons protocolaires, alors que l'activité ADAMTS13 était encore indétectable.

Il y avait une tendance à une normalisation plus rapide des paramètres témoignant d'une atteinte d'organe (LDH, troponine, créatinine) sous caplacizumab.

Les effets secondaires les plus fréquents sous caplacizumab étaient des épistaxis, des gingivorragies, et des hématomes, en rapport avec le mode d'action du médicament qui induit une maladie de Willebrand transitoire, tous d'évolution favorable sous traitement symptomatique.

## Commentaires

Le résultat le plus important de cette étude est la diminution très nette du nombre d'exacerbations au cours du traitement standard chez les patients traités par caplacizumab, qui se traduit par une diminution importante de la durée d'hospitalisation totale et en unité de soins intensifs, en rapport avec moins de séances d'échange plasmatique. Un autre point important de cette étude est qu'elle montre clairement que l'intérêt majeur du caplacizumab est de protéger les malades jusqu'à ce que le traitement immunomodulateur par rituximab permette de corriger l'activité ADAMTS13, ce qui peut demander jusqu'à 30 jours [2,4]. Enfin, l'absence de formes réfractaires et de mortalité sous caplacizumab est également un aspect intéressant qui laisse envisager une amélioration du pronostic vital chez ces malades, qui n'a pas été amélioré depuis maintenant plus de 20 ans. Le profil de tolérance est concordant avec les études précédentes.

La présence d'effets indésirables à type de signes hémorragiques cutanéomuqueux est attendu du fait de l'action de ce médicament sur l'hémostase primaire.

## Références

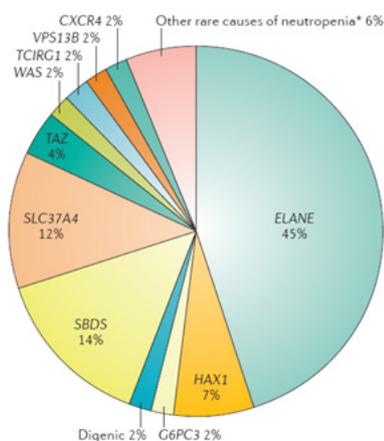
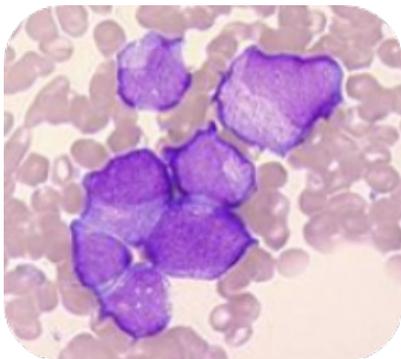
**1** - Sadler JE. *What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura.* Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:631-6.

**2** - Joly BS, Coppo P, Veyradier A. *Thrombotic thrombocytopenic purpura.* Blood 2017;129:2836-46.

**3** - Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. *Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.* N Engl J Med 2016;374:511-22.

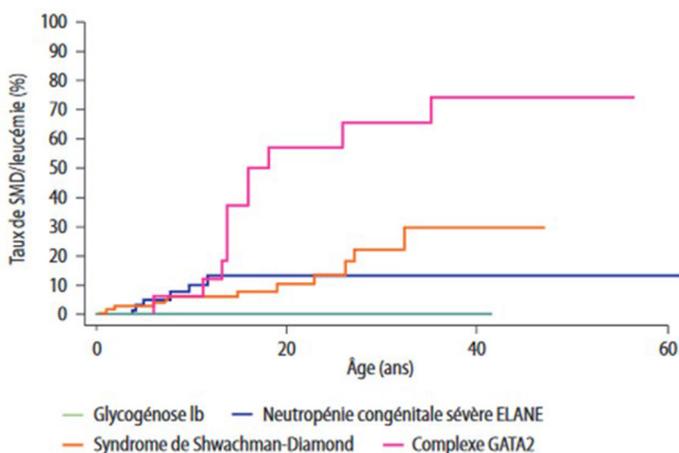
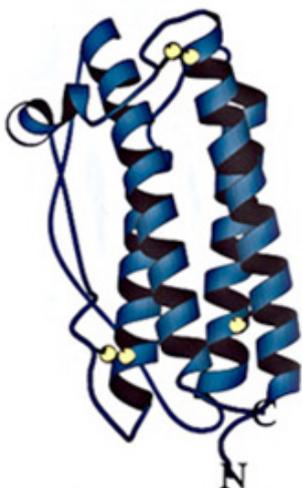
**4** - Coppo P. *Treatment of autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura in the more severe forms.* Transfus Apher Sci 2017;56:52-6.

## RAPPELS GÉNÉRAUX



Les neutropénies congénitales sont caractérisées par un blocage de maturation granulocytaire au stade promyélocytaire, à l'origine d'une neutropénie sévère (neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$ ), entraînant une dépendance au traitement par G-CSF. Diverses atteintes systémiques (cardiaque, pancréatique, neurologique,...) peuvent s'associer. Dans leur immense majorité, ces neutropénies congénitales sont à rapporter à des mutations germinales, autosomiques dominantes ou récessives dont la plupart ont aujourd'hui été identifiées grâce à la mise en place de registres français/internationaux et aux progrès des techniques de séquençage. La sévérité et le phénotype clinique sont extrêmement variables selon le type de mutation mais également pour deux individus atteints de la même mutation. Ces mutations impactent diversement la granulopoïèse en agissant sur des processus cellulaires variés : stress du réticulum endoplasmique, induction d'apoptose, stress oxydatif mitochondrial, anomalie du cytosquelette, anomalie des protéines ribosomales, altération de la voie du G-CSF (CSF3-R). Toutefois, un pourcentage notable de patients reste à ce jour sans mutation causale retrouvée.

L'arrivée du traitement par G-CSF en 1985 a bouleversé le pronostic de ces patients, qui décédaient pour la majorité d'entre eux d'infections sévères dans leurs premières années de vie. La survie est désormais prolongée pour 95% des patients, et si les complications infectieuses sévères restent un facteur de morbi-mortalité non négligeable, la complication majeure est aujourd'hui l'évolution dans 10 à 20% des cas vers un syndrome myélodysplasique (SMD) et ou une leucémie aiguë (LA). Les mécanismes d'évolutions vers la leucémogénèse restent encore à ce jour largement inconnus et leur compréhension fait l'objet d'intenses recherches, tant cliniques que fondamentales.



Certaines mutations causales semblent prédisposer plus que d'autre à une telle évolution. L'apparition de mutations somatiques (RUNX1, TP53) et d'anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence. En particulier, l'apparition d'une mutation somatique de CSF3R, fréquemment en association avec une mutation RUNX1, constitue un marqueur notable d'état pré-leucémique, même si l'évolution vers le pathologique reste inconstante. La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur l'administration de G-CSF quotidien à dose modérée (3 à 5 µg/kg par jour) avec une adaptation des doses selon la réponse thérapeutique. Une surveillance régulière du caryotype et de l'apparition de mutation de CSF3R au myélogramme est le plus souvent proposée afin de détecter précocement une évolution clonale. L'allogreffe de cellule souche hématopoïétique se discute dans de rares indications, en particulier dans les cas d'évolution vers le SMD ou la LA. Compte tenu de la morbi-mortalité importante de cette thérapeutique, son indication dans les cas de résistance au traitement ou de fortes doses de G-CSF reste débattue.

Pour une revue détaillée voir : *Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history; British journal of haematologie, 2016, doi: 10.1111/bjh.14887*

## **LA TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES POURRAIT DIMINUER LE RISQUE DE LEUCÉMIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE NEUTROPÉNIE CONGÉNITALE AVEC MUTATION ELANE : UNE ÉTUDE DU REGISTRE FRANÇAIS DES NEUTROPÉNIE CONGÉNITALES**

Donadieu et al. Abstract 546

### **Rationnel de l'étude**

Le taux de transformation en myélodysplasie (SMD)/leucémie aiguë (LA) dans les neutropénies congénitales liées à la mutation du gène ELANE est d'environ 10%. Ce risque est statistiquement lié à la dose de G-CSF administré, sans qu'il n'existe à ce jour de certitude sur la dose considérée comme haute de G-CSF. Les recommandations de 2005 établissaient la dose de 15 µg/kg/j comme dose seuil devant faire envisager une allogreffe. Le but de cet étude était d'analyser l'impact de l'allogreffe sur le risque de transformation en leucémie de ce type de neutropénies congénitales en utilisant les données du registre prospectif français des neutropénies congénitales sévères.

### **Résultats**

Les objectifs de cette analyse de registre étaient de déterminer le devenir des patients avec mutation ELANE, d'établir les traitements utilisés et les complications (SMD, LA, infections), puis finalement de calculer l'incidence des évènements avec un suivi exprimé en personne année (PA). Il était fait une différence entre la période pré et post-2005, date des recommandations d'expert. Depuis 1993, 138 patients atteints de neutropénie congénitale avec mutation ELANE ont été inclus dans le registre. Quarante vingt six patients ont été inclus avant 2005 et 52 patients après, pour un suivi cumulés respectifs de 1483 et 1053 personnes années. Les évènements avec une différence statistique significative étaient la transformation en SMD/LA  $4 \times 10^{-3}$  PA avant 2005 versus 0 PA après 2005 et la réalisation

d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques  $2,7 \times 10^{-3}$  PA avant 2005 versus  $11,4 \times 10^{-3}$  PA après 2005. Quatre patients étaient décédés (2 LA, 1 infection, 1 complication de l'allogreffe) avant 2005 et 3 après 2005 (2 sepsis, 1 complication de l'allogreffe). Au final, sur les 16 patients allogreffés, 2 étaient décédés et aucun n'avait rejeté la greffe (régime myeloablatif). Les doses de G-CSF étaient comparables entre les deux groupes.

## **Conclusion**

Les résultats de cette étude de registre semblent indiquer que l'allogreffe de cellules souche, proposée aux patients nécessitant des doses  $> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ , pourrait être curative et éviter l'apparition ultérieure de SMD ou LA dans ce sous groupe à risque, avec une toxicité limitée. Les nombreux biais inhérents à ce type d'étude sont limités par le fait que l'ensemble des patients français atteint de neutropénie congénitale ont été inclus dans cette analyse. D'autre part, du fait de la rareté et de l'hétérogénéité de la pathologie, des études comparative semblent impossible à réaliser.

## **FRÉQUENCE ET ÉVOLUTION DES MUTATIONS CLONALES DE TP53 DANS LE SYNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND : UNE ÉTUDE DU REGISTRE FRANÇAIS DES NEUTROPÉNIES CONGÉNITALES**

Donadieu et al. Abstract 780

### **Rationnel de l'étude**

Le syndrome de Shwachman Diamond (SDS) est une maladie systémique caractérisée par l'atteinte de deux organes principaux : le système hématopoïétique et la fonction pancréatique exocrine. L'évolution chronique hématologique est caractérisée par une phase 'chronique' avec une neutropénie modérée, usuellement non traitée par G-CSF et des complications majeures (mortelles). Ces complications sont soit un dysfonction médullaire avec pancycopénie sans anomalie cytogénétique. Mais on peut également voir apparaître, une évolution clonale pouvant aller jusqu'au SMD et à la LA. A ce jour, aucune anomalie moléculaire somatique n'a été décrite dans le shwachman ni lors de la phase chronique, ni lors des événements 'catastrophiques' hématologiques. Le but de cette étude de registre était d'étudier les éventuelles mutations clonales dans une cohorte de patients, lors des évaluations médullaires de routine ou des événements hématologiques.

### **Résultats**

Vingt trois patients sur les 139 atteints de SDS suivis dans le registre français étaient inclus dans cette étude. Deux de ces patients ont présentés une aplasie, 3 une transformation leucémique et 18 aucune complication hématologique. Une analyse de 41 gènes par séquençage de haut débit (panel myéloïde) était réalisée sur les prélèvements médullaires de routine de ces patients.

La première information de ce travail est de mettre en évidence chez 12 patients une anomalie somatique, dont 11 fois une mutation de TP53 et 1 fois une mutation d'IDH1 (et 1 des patients avec mutation TP53 avait aussi une mutation FLT3).

Sur les 18 patients qui présentaient une atteinte chronique seule, 11 n'avaient aucune mutation détectée, 6 des mutations de TP53 avec des fréquences d'allèle variant (FAV) inférieure à 10% et 1 avec une FAV supérieure à 10%. Trois patients avec atteinte chronique seule et mutation de TP53 avaient eu un suivi chronologique et pour deux d'entre eux il avait été mis en évidence une disparition spontanée de la mutation TP53.

Les 2 patients qui avaient présenté une évolution vers l'aplasie médullaire avaient des mutations de TP53, dont l'un une co-mutation avec FLT3 ITD. A noter que ces mutations avaient disparues après l'allogreffe.

Enfin, 3 patients avaient présenté une évolution vers une LAM, dont 2 avec une mutation de TP53 et 1 avec une mutation d'IDH1, toutes avec une FAV supérieure à 10%.

## **Conclusion**

Ainsi, la mutation de TP53 apparaît une mutation associée à l'évolution clonale dans le SDS. L'évolution vers une forme « catastrophique » de SDS semble être corrélée à la présence d'une mutation de TP53 avec FAV supérieure à 10%. Cette étude, essentiellement observationnelle, soulève plusieurs questions intéressantes.

On sait en effet que la physiopathologie du SDS est intimement lié à TP53. La mutation causale du gène TP53 entraîne une altération de la traduction et un stress ribosomal, eux-mêmes à l'origine d'une hyper activation de la voie TP53 et donc d'une majoration de l'apoptose expliquant le phénotype hématologique. Il est ainsi logique de voir émerger, dans ce contexte de pression de sélection, un clone avec mutation de TP53. Si ce clone muté TP53, à l'origine d'une instabilité génétique majeure, peut expliquer facilement l'évolution vers le SMD/LAM, son imputabilité dans le phénotype aplasique est plus troublante. Simple reflet de la disparition de l'hématopoïèse non clonale par épuisement de la cellule souche soumise à une apoptose continue de ses progéniteurs, ou vrai facteur causal? Comment alors intégrer dans ce contexte le fait qu'elle puisse régresser spontanément?

Ces questions restent entières. De façon plus pragmatique, compte tenu de ces résultats, quelle conduite thérapeutique adopter chez les patients avec mutation de TP53 asymptomatique, d'autant plus lorsque l'on sait les résultats désastreux au stade de SMD/LAM? Le suivi au long cours de cette cohorte de patients et son extension devrait permettre de répondre à certaines de ces questions.

## **LES MUTATIONS DU GENE SRP54 SONT À L'ORIGINE DE NEUTROPÉNIES CONGÉNITALES SÉVÈRES ET D'UN SYNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND-LIKE**

**Bellané-Chantelo et al. LBA3**

### **Rationnel de l'étude**

Si près de 24 mutations ont été identifiées à ce jour comme causales des neutropénies congénitales, de nombreux patients restent sans cause génétique retrouvée. En novembre 2017, une équipe de Strasbourg publiait dans JCI la découverte chez 3 patients de mutations autosomiques dominantes de la protéine SRP54 à l'origine d'une neutropénie syndromique rassemblant des caractéristiques du SDS. Ils reproduisaient dans un modèle de Zebrafish



## PREMIER ESSAI RANDOMISÉ, CONTROLE, EVALUANT L'INTERET D'UN AGENT STIMULANT LA THROMBOPOÏESE EN ASSOCIATION A UNE CORTICOTHERAPIE DANS LE PTI NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUE CHEZ L'ADULTE

### Abstract 13.

Recombinant Human Thrombopoietin (rhTPO) and High-Dose Dexamethasone (HD-DXM) Versus High-Dose Dexamethasone Monotherapy As Frontline Treatment in Newly Diagnosed Adult Immune Thrombocytopenia (ITP) – A Prospective, Multicentre, Randomised, Controlled Trial

Miaomiao Wang et al.

### *Rationnel de l'étude et objectif*

Le traitement de première ligne actuellement recommandé dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) incident de l'adulte est la corticothérapie [1,2] ± associée aux immunoglobulines intraveineuses selon la gravité du syndrome hémorragique. La prednisone (1mg/kg/jour pendant trois semaines puis décroissance rapide des doses) est le plus souvent utilisée, mais la dexaméthasone a montré un taux de réponse équivalent avec un délai de réponse potentiellement plus rapide [3]. Cependant, l'efficacité des corticoïdes est généralement transitoire et ils sont responsables de nombreux effets secondaires, justifiant l'utilisation de thérapeutiques de seconde ligne en cas de PTI persistant ou chronique. Parmi ces dernières, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) ont pris une place grandissante ces dernières années. Leur action repose sur une stimulation du récepteur mégacaryocytaire de la TPO, stimulant la production plaquettaire et augmentant ainsi le nombre de plaquettes. Dû à ce mécanisme d'action, leur effet est le plus souvent suspensif.

L'objectif de cette étude prospective multicentrique, randomisée ouverte chinoise était de comparer l'efficacité et la tolérance d'une thrombopoïétine recombinante (AMM en Chine uniquement) (rTPO) associée à une corticothérapie par dexaméthasone comparé à la dexaméthasone seule comme traitement du PTI nouvellement diagnostiqué de l'adulte.

### *Méthodes*

Les patients inclus étaient tous des adultes avec un PTI primaire nouvellement diagnostiqué naïfs de tout traitement et avec des plaquettes < 30 G/L. Au total 100 patients ont été randomisés dans le groupe associant dexaméthasone (DXM) à la dose de 40 mg/j de J1 à J4 (répétée si besoin à J11 en l'absence de réponse) + rTPO à la dose de 300 U/kg par jour par voie sous-cutanée jusqu'à l'obtention d'une réponse et pendant 2 semaines au maximum, et 96 dans le groupe DXM seule aux mêmes doses. Le critère de jugement principal était la réponse à J14. La réponse globale (OR) était définie par une numération plaquettaire ≥ 30 G/L avec au moins un doublement du taux initial en l'absence de signes hémorragiques. La réponse complète (RC) était définie par un taux de plaquettes ≥ 100 G/L. Les patients étaient évalués à J14 puis tous les mois pendant six mois.

## Résultats

L'âge médian des patients inclus était de 41 ans, avec une prédominance féminine. La durée moyenne de traitement reçu par rTPO dans le bras expérimental était de 8 jours. A J14, l'OR ainsi que la RC étaient supérieures dans le groupe rTPO + DXM comparativement au groupe DXM seule : 89% versus 66,7% ( $p < 0,001$ ), 75,0% versus 42,7% ( $p < 0,001$ ) respectivement. Cette différence se maintenait à 6 mois et à un an (cf courbe de Kaplan Meier). A 6 mois, l'OR et la RC restaient en effet supérieures dans le groupe rTPO + DXM, comparativement au groupe DXM en monothérapie : 51,0% vs 36,5% ( $p=0,022$ ) ; 46,0% vs 32,3% ( $p=0,043$ ), respectivement. La durée de réponse était supérieure dans le groupe expérimentale ( $p=0,04$ ) et à 1 an la réponse globale se maintenait à 46% dans le bras expérimental versus 22% dans le bras DXM seule. Il n'y avait pas de différence en termes de rapidité de réponse, de nombres de patients transfusés ou ayant nécessité un traitement d'urgence, aucun décès n'a été observé mais 2 épisodes d'hémorragie intra crânienne ont été observés chez 2 patients du bras expérimental.

Les effets secondaires étaient relativement mineurs dans les deux groupes (2% d'asthénie et de céphalées dans le groupe exposé au rTPO), sans différence significative.

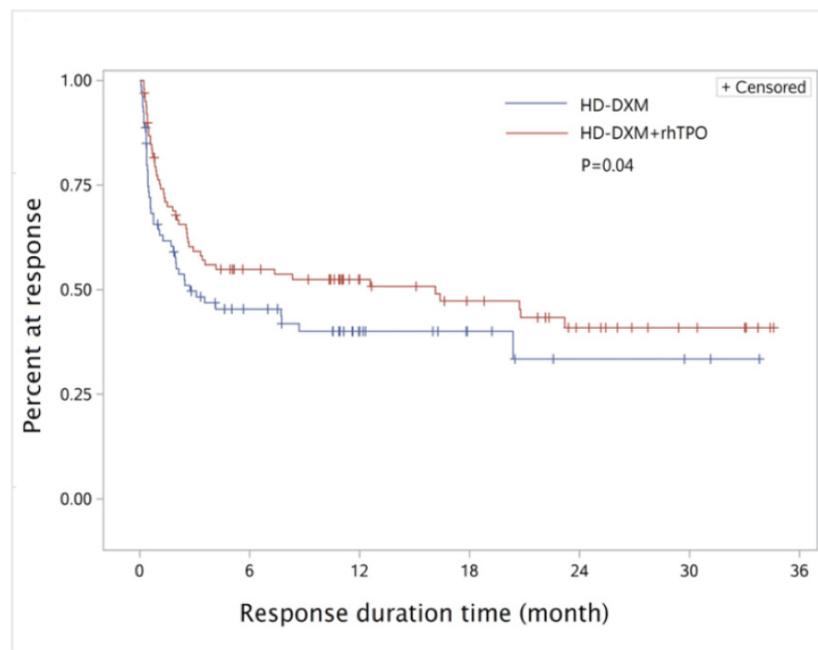


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of the duration of response

## Commentaires

Cette large étude prospective et randomisée est la première à évaluer l'intérêt d'un traitement par un agent stimulant la thrombopoïèse administré sur une courte durée en association à une corticothérapie comparée à la seule corticothérapie dans le cadre du PTI nouvellement diagnostiqué de l'adulte.

Le taux global de réponse sous DXM en monothérapie au fil du temps est cohérent avec des études précédentes ayant évalué l'effet de la DXM [4]. Dans cette étude, l'association transitoire d'un traitement par rTPO à la corticothérapie augmente significativement non seulement le taux de réponse globale initiale (J14) comme attendu mais également le taux de réponse à M6 et M12 suggérant que cette association pourrait favoriser la restauration

d'une tolérance immune chez certains patients et modifier ainsi l'histoire naturelle du PTI. Ces résultats intéressants et quelque peu inattendus méritent d'être confirmés en évaluant l'efficacité au travers d'études randomisées l'efficacité de l'association DXM + romiplostim ou DXM + eltrombopag (les 2 agonistes du récepteur à la thrombopoïétine ayant l'AMM en Europe) comparée à la DXM seule.

## Références

**1** - Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.

**2** - PNDS- Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant -2017

**3** - Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, Miller MC, Wang G, Noroozi N, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016;3:e489-96.

**4** - Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.

## UNE NOUVELLE ARME THERAPEUTIQUE DANS LE PTI REFRACTAIRE ?

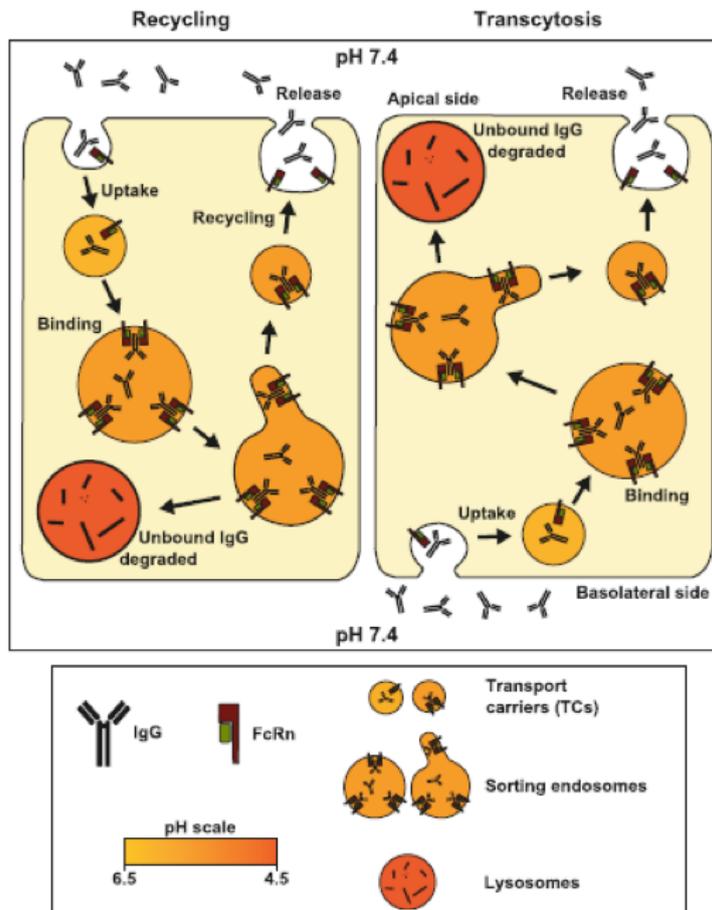
### Abstracts 230 et 15.

Blockade of the Neonatal Fc Receptor (FcRn) Represents an Effective Mechanism for the Removal of Pathogenic Autoantibodies in Primary Immune Thrombocytopenia

Alison Eddleston et al.

### Rationnel de l'étude

Le FcRn (= neonatal Fc receptor) est un récepteur spécifique de la portion Fc des immunoglobulines G, dont la structure est apparentée à celle du complexe majeur d'histocompatibilité de type 1. Il est capable de se lier aux IgG une fois internalisées dans le cytoplasme et à l'albumine, via des liaisons dépendantes du pH, inhibant ainsi leur dégradation dans le lysosome. Ce recyclage médié par l'action du FcRn contribue à la prolongation de la durée de vie des IgG [1,2].



**Fig. 1** FcRn-mediated recycling and transcytosis of IgG. Cells internalize IgG through fluid-phase pinocytosis into tubulovesicular TCs, which subsequently fuse with sorting endosomes. The acidic pH in these compartments favors the binding of IgG to FcRn. FcRn with bound IgG sorts into TCs, which either recycle or transcytose to the plasma membrane. The near-neutral pH on the plasma membrane results in the release of IgG from FcRn into the extracellular fluid

*D'après K. Challa et al. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2014*

Le concept de blocage de l'action du récepteur FcRn via l'utilisation d'anticorps monoclonaux vise à augmenter la clairance des autoanticorps potentiellement en cause dans certaines maladies auto-immunes dont le PTI. Le Rozanolixizumab (UCB7665) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 ciblant le FcRn. In vitro, le Rozalixizumab se lie au FcRn avec une haute affinité, provoquant l'accumulation intra cellulaire des IgG, et leur destruction dans le lysosome.

## Méthodes et résultats

Dans cette étude, de « preuve du concept », 500 mg/kg de rozanolixizumab étaient injectés à des souris à J1 afin d'obtenir une concentration sérique de l'ordre de 10mg/mL. Après injection de rozanolixizumab, une diminution significative des IgG était observée à J2, avec un effet dose-dépendant. Il n'y avait pas d'effet sur l'albumine. Par ailleurs dans un modèle murin de PTI, les souris exposées à un substitut murin du FcRn mAb avaient une taux réduit d'IgG et une augmentation de leur taux de plaquettes comparativement aux souris contrôles.

Ces résultats observés chez la souris justifiaient l'évaluation du rozanolixizumab dans un essai de phase 2 chez des patients atteints de PTI, résumé ci-après.

Tadeusz Robak et al.

### **Rationnel de l'étude**

Après les études préliminaires menées successivement in vitro puis chez la souris, un premier essai de phase I a montré que le profil de tolérance après une injection unique de rozanolixizumab à la dose 4 mg/kg en IV ou 7 mg/kg en SC, chez des volontaires sains était bon. Le taux d'IgG était réduit de 48% au maximum. Le taux d'IgG minimum était atteint à J10, et revenait à son taux de base à J57 [3].

### **Méthodes et résultats**

Cet essai ouvert de phase 2 portait sur des patients âgés de plus de 18 ans, atteints de PTI primaire, persistant ou chronique, avec des plaquettes < 30 G/L et un taux de gammaglobulines > 6g/l à l'inclusion. Les premiers patients inclus recevaient 5 doses hebdomadaires de rozanolixizumab à la dose de 4 mg/kg par voie sous-cutanée et une seconde cohorte de patients a reçu 3 injections hebdomadaires à la dose de 7mg/kg.

Vingt-huit patients d'âge médian 56 ans ont été inclus. Quinze patients ont reçu le schéma de dose à 4 mg/kg et 13 le schéma à 7 mg/kg. La durée médiane d'évolution du PTI était 5,6 ans à l'inclusion et les patients avaient reçu préalablement 4 lignes de traitements en médiane. Dans cette analyse intérimaire, une réponse plaquettaire initiale définie par un taux de plaquettes > 50 G/L était observée chez 53,3% (8/15) des patients sous 4 mg/kg de rozanolixizumab [valeurs extrêmes obtenues chez les réponders : 50-198 G/L], et chez 30,8% (4/13) des patients sous 7 mg/kg [extrêmes : 59- 133 G/L]. La diminution du taux d'IgG était maximale à J29 dans le groupe 4 mg/kg (46,6% ; [21,9-68,6]), et à J22 dans le groupe 7mg/kg (50,5% ; [35,7-65,5]).

Soixante-huit pour cent des patients (18/28) ont présenté au moins un effet indésirable lié au traitement. Il s'agissait majoritairement de céphalées (25% des patients), de diarrhée (10,7%) et/ou de syndrome pseudo-grippal (10,7%). A noter la mise en évidence d'anticorps anti-rozanolixizumab chez 19/28 patients mais sans effet sur les paramètres pharmacodynamiques. S'agissant de résultats préliminaires, les auteurs ne disposaient pas de données concernant une éventuelle corrélation entre la réponse plaquettaire et la présence d'anticorps anti-plaquettes dûment authentifiés.

### **Commentaires**

Le rozanolixizumab constitue une nouvelle classe médicamenteuse originale dans le traitement du PTI visant à augmenter la clairance des autoanticorps dirigés contre des glycoprotéines plaquettaires. En dépit d'un taux de réponse initiale observée un peu « décevant » dans cette analyse intérimaire et l'absence à ce stade de facteurs prédictifs de réponse identifiés, le fait de cibler le récepteur FcRn à l'aide d'anticorps monoclonaux (d'autres molécules sont actuellement en développement) semble une option thérapeutique intéressante y compris chez des patients atteints de PTI chronique et/ou réfractaire, en échec de plusieurs lignes thérapeutiques. Sur le plan de la tolérance celle-ci semble

acceptable sur la base de ces données préliminaires mais le risque de complications infectieuses en cas d'utilisation prolongée reste à évaluer compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie.

## Références

**1** - Wang Y, Tian Z, Thirumalai D, Zhang X. Neonatal Fc receptor (FcRn): a novel target for therapeutic antibodies and antibody engineering. *J Drug Target* 2014;22:269-78.

**2** - Challa D, Velmurugan R, Ober R, Sally Ward E. *FcRn: From Molecular Interactions to Regulation of IgG Pharmacokinetics and Functions*. vol. 382. 2014.

**3** - Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon C, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017.



# LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE LA FILIÈRE

- **15 & 16 MARS** : Journées scientifiques et médicales du centre de référence des angioedèmes à kinines à Besançon.
- **28, 29 & 30 MARS** : 38ème Congrès de la Société Française d'Hématologie avec deux sessions d'actualités maladies rares immuno-hématologiques (28 mars adulte et 30 mars pédiatrique) au Palais des congrès de Paris.
- **23 AVRIL** : 4ème Journée régionale interactive maladies rares immuno-hématologiques « Auvergne-Rhône-Alpes » au Centre de congrès WTC de Grenoble.
- **17 MAI** : Emission médicale en direct sur internet « Le complément dans tous ses états » sur les SHUa, angioedèmes à kinines et déficits immunitaires.
- **25 MAI** : Journée nationale du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Paris.
- **2 JUIN** : 4ème Rencontre médecins/patients de l'association de patients HPN France-Aplasies Médullaires à Paris.
- **7 JUIN** : Journée nationale maladies rares immuno-hématologiques MaRIH « Controverses » à la Maison de l'Amérique Latine, Paris.
- **8 JUIN** : Journée nationale du centre de référence de la maladie de Castleman à la Maison de l'Amérique Latine, Paris.
- **27, 28 & 29 JUIN** : 77ème congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne à Lyon.
- **10 OCTOBRE** : Journée nationale du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, Paris.
- **12 OCTOBRE** : 5ème Journée régionale interactive maladies rares immuno-hématologiques « Occitanie » à Toulouse.
- **14, 15 & 16 OCTOBRE** : 18ème congrès de la Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire.
- **19 OCTOBRE** : Journée nationale du centre de référence des microangiopathies thrombotiques, Paris.
- **1, 2, 3 & 4 DECEMBRE** : 60th ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego.
- **13 & 14 DECEMBRE** : Journées du centre de référence des déficits immunitaires et DEFI.
- **12, 13 & 14 DECEMBRE** : 78ème Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne avec une session d'actualités maladies rares immuno-hématologiques (13 octobre) à Grenoble.



RETROUVEZ L'AGENDA DE LA FILIÈRE ET DE SES CENTRES MEMBRES SUR LE SITE [WWW.MARIH.FR](http://WWW.MARIH.FR), RUBRIQUE « AGENDA ».

[www.marih.fr](http://www.marih.fr)



@Filiere\_MaRIH



[Facebook.com/filiere.MaRIH](https://Facebook.com/filiere.MaRIH)

Inscrivez-vous à notre newsletter semestrielle sur notre site web pour connaître les dernières informations sur la filière, l'actualité, les nouvelles publications et l'agenda des prochains mois autour des maladies rares immuno-hématologiques.