



# REVUE POST-ASH

---

LE REGARD DES JEUNES HÉMATOLOGUES  
ET INTERNISTES SUR LES MALADIES RARES  
IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES À L'ASH 2018

---

Amylose AL - Anémie de Blackfan-Diamond - Aplasie médullaire et HPN  
Cytopénies auto-immunes - Déficits immunitaires - Histiocytoses - Mastocytoses  
Microangiopathies thrombotiques - Syndromes hyperéosinophiliques



# EDITO

---

**PR. RÉGIS PEFFAULT  
DE LATOUR**  
**COORDINATEUR DE LA  
FILIÈRE MARIH**

Maladies Rares Immuno-  
Hématologiques

---

Depuis 2015, la filière MaRIH publie chaque année une revue reprenant les communications orales et écrites phares des maladies rares immuno- hématologiques présentées au congrès international d'hématologie de l'American Society of Hematology (ASH).

Cette action a deux objectifs :

- former les jeunes médecins reporters en charge de la rédaction de cette revue et qui participent pour la plupart, la première fois, à un congrès d'envergure internationale ;
- informer les professionnels de la santé sur les avancées présentées, notamment pour les médecins n'ayant pas pu se déplacer aux États-Unis pour ce congrès.

Les deux internes reporter ont été sélectionnés par le comité scientifique de la filière suite à un appel à candidature, avec le soutien des associations d'internes en hématologie (AIH) et en médecine interne (Amicale des Jeunes Internistes, AJI). Les articles ont ensuite été rédigés sous la tutelle des médecins experts des centres de référence maladies rares, qui les ont complétés du mot de l'expert.

Bonne lecture !



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

- M<sup>me</sup> Guillemette Fouquet
- M. Florian Chevillon

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

**AMYLOSE AL :**

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

**ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND :**

Dr Thierry Leblanc, centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles

**APLASIES MÉDULLAIRES ET HPN :**

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

**CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES :**

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

**DÉFICITS IMMUNITAIRES :**

Pr Claire Fieschi, centre de référence des déficits immunitaires héréditaires

**HISTIOCYTOSES :**

Pr Abdellatif Tazi & Pr Julien Haroche, centre de référence des histiocytoses

**MASTOCYTOSES :**

Dr Julien Rossignol, centre de référence des mastocytoses

**MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES :**

Pr Paul Coppo, centre de référence des microangiopathies thrombotiques

**SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES :**

Dr Jean-Emmanuel Kahn, centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques



## **AMYLOSE AL ..... P.6**

Caractéristiques moléculaires des plasmocytes pathologiques dans l'amylose AL, par rapport aux plasmocytes pathologiques d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), du myélome multiple (MM) et du myélome multiple indolent (SMM) ..... P.7

Efficacité d'un anticorps monoclonal dirigé contre les fibrilles amyloïdes (CAEL-101) sur l'atteinte cardiaque évaluée par le dosage de NT-proBNP et par le strain longitudinal global ..... P.7

Caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques des amyloses AL à IgM ..... P.8

Stratégies thérapeutiques dans l'amylose AL non IgM en rechute ou réfractaire ..... P.9

Efficacité du ciblage des protéines anti-apoptotiques par des BH3 mimétiques sur les plasmocytes clonaux d'amylose AL ..... P.10

## **ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND ..... P.12**

Les inhibiteurs de CDK8 candidats potentiels dans le traitement de l'anémie de Blackfan-Diamond ..... P.12

Utilisation de la leucine dans le traitement des patients atteints d'ABD dépendants des transfusions..... P.13

## **APLASIE MÉDULLAIRE ET HPN ..... P.14**

ELTROMBOPAG dans le traitement des aplasies médullaires modérées : résultats du suivi à long terme ..... P.14

L'Éculizumab confronté au Ravulizumab inhibiteur de la fraction C5 du complément à durée de vie plus longue : résultats de deux études de non infériorité ..... P.17

## **CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES ..... P.18**

Le fostamatinib, un inhibiteur de SYK pour les cytopénies auto-immunes ..... P.18

Cytopénies auto-immunes sous inhibiteurs de check-point immunologique ..... P.20

## **DÉFICITS IMMUNITAIRES ..... P.22**

Mutations somatiques dans les lymphocytes T matures et déficits immunitaires ..... P.22

Traitement des cytopénies dans les cas d'haplo-insuffisance du gène CTLA4 par abatacept et sirolimus ..... P.23

Efficacité du leniolisib, un inhibiteur de la PI3Kδ, dans le syndrome de la PI3Kδ activée (Activated PI3Kδ Syndrome) ..... P.24

Mutations gain-de-fonction de STAT3 : un ALPS-like ..... P.24

## **HISTIOCYTOSES ..... P.26**

Evaluation des résultats du traitement par des inhibiteurs de la voie des MAP kinases chez les patients pédiatriques suivis pour une histiocytose langerhansienne systémique en rechute ou réfractaire ..... P.26

L'expression de PD-1/PD-L1 est associée avec l'inflammation et le statut BRAF dans la maladie d'Erdheim-Cheister ..... P.27

## **MASTOCYTOSES ..... P.28**

Un nouveau score pronostique pour les mastocytoses systémiques avancées ..... P.28

Modèle pronostique clinique et moléculaire dans la mastocytose ..... P.30

Etude EXPLORER : efficacité de l'avapritinib, un inhibiteur sélectif de KIT D816V, évaluée par un score de symptômes pour les mastocytoses systémiques avancées (advSM) ..... P.30

Efficacité de l'omalizumab, un anticorps anti-IgE, sur les symptômes des mastocytoses indolentes et des syndromes d'activation mastocytaire ..... P.31

## **MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES ..... P.32**

La conformation ouverte d'ADAMTS13 dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis est induite par des auto anticorps anti-ADAMTS13 et reflète l'activité de la maladie ..... P.32

Le treizième travail d'Hercule : terrasser le purpura thrombotique thrombocytopénique à la phase aigüe ..... P.33

Intérêt de l'Eculizumab dans le traitement des microangiopathies thrombotiques (MAT) en contexte de greffe de cellules souches hématopoïétiques ..... P.34

## **SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES ..... P.36**

Efficacité d'un traitement de maintenance par imatinib chez les patients porteurs d'une hémopathie PDGFRa positive ..... P.36

Evaluation de la maturation des éosinophiles médullaires par cytométrie en flux dans le syndrome hyperéosinophilique (SHE) et la mastocytose systémique (MS) ..... P.37

## ABSTRACTS :

• **187** : AL Amyloidosis – Pathogenesis and Prognosis Are Determined By the Amyloidogenic Potential of the Light Chain and the Molecular Characteristics of Malignant Plasma Cells

Anja Seckinger et al. (...) and Dirk Hose, oral

• **958** : Improvement in Global Longitudinal Strain (GLS) Correlates with NT-ProBNP Response in Patients with Cardiac Amyloidosis Treated on a Phase 1b Study of Anti-Amyloid Mab Cael-101

Divaya Bhutani et al. (...) and Suzanne Lentzsch, oral

• **4460** : IgM Associated Light Chain (AL) Amyloidosis: Delineating Disease Biology with Clinical, Genomic and Bone Marrow Morphological Features

Surbhi Sidana et al. (...) and Morie A. Gertz, poster

• **3297** : Overview of the French Practice: Therapeutic Strategies in Patient's First Relapse or Refractory Non IgM AL Amyloidosis

Camille Villesuzanne et al. (...) and Bertrand Arnulf, poster

• **2654** : Clonal Plasma Cells in AL Amyloidosis Are Dependent on Anti-Apoptotic BCL-2 Family Proteins

Cameron Fraser et al. (...) and Shayna Sarosiek, poster



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Arnaud Jaccard

*Centre de référence de l'amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales*

Pas de scoop cette année à l'ASH pour les amyloses mais des études intéressantes résumées ci-dessous.

1) Très impressionnant travail sur 10 ans de l'équipe allemande d'Heidelberg pour caractériser les plasmocytes d'amylose AL et finalement un résultat un peu attendu, 60% des patients ont une MGUS et 40% un myélome de stade I et donc leurs caractéristiques les placent entre ces 2 pathologies.

2) Résultats encourageants après les 2 flops successifs du NEOD001 et de la combinaison de CPHPC et d'anticorps anti SAP, avec l'anticorps CAEL-101 ou 11-1F4, anticorps reconnaissant un épitope conformationnel des fibrilles d'amylose, avec une baisse du strain longitudinal chez les patients avec une atteinte cardiaque accompagnant la baisse du NT-proBNP. On attend une étude de phase III.

3) Importante étude de la Mayo Clinic montrant que dans 25% des cas les amyloses IgM sont associées avec une prolifération plasmocytaire pure, avec une t(11;14) dans 60 % des cas. Il faut donc bien caractériser l'infiltration médullaire avant de traiter une amylose IgM.

4) Travail français sur l'efficacité des traitements en première rechute chez 84 patients, quelques enseignements intéressants notamment la meilleure efficacité des triplettes contenant du bortezomib qui semblent donner le même taux de réponse et la même PFS en 2ème ligne.

5) Étude préliminaire in vitro chez 44 patients avec une amylose AL suggérant l'efficacité du profil BH3 pour caractériser la dépendance des plasmocytes aux molécules anti-apoptotiques de la famille BCL-2 et potentiellement apte à prédire l'efficacité des BH3 mimétiques dont le venetoclax.

## CARACTÉRISTIQUES MOLÉCULAIRES DES PLASMOCYTES PATHOLOGIQUES DANS L'AMYLOSE AL, PAR RAPPORT AUX PLASMOCYTES PATHOLOGIQUES D'UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (MGUS), DU MYÉLOME MULTIPLE (MM) ET DU MYÉLOME MULTIPLE INDOLENT (SMM)

ABSTRACT 187

3023 patients ont été inclus dans cette étude, porteurs d'une **amylose AL** (n=582), d'une **MGUS** (n=306), d'un **SMM** (n=444) ou d'un **MM** (n=1691). Les plasmocytes étaient étudiés par FISH, profil d'expression génique, séquençage de l'ARN et séquençage génome entier, et comparés à des plasmocytes, lymphocytes B mémoires et plasmablastes polyclonaux issus de donneurs sains.

Sur le plan pronostique, de façon attendue, la survie globale était impactée à la fois par des facteurs spécifiques de l'amylose AL (atteinte d'organe(s), sévérité de l'atteinte cardiaque selon le score de la Mayo Clinic, quantité de chaînes légères libres) et par des facteurs liés aux plasmocytes tumoraux (taux de prolifération, infiltration plasmocytaire, pic monoclonal).

Sur le plan moléculaire, le profil d'aberrations et d'expression génique des plasmocytes pathologiques de l'**amylose AL** la plaçait **entre les MGUS et les SMM**, avec une proximité plus importante avec les SMM.

L'amylose AL semble donc être liée à une dyscrasie plasmocytaire peu agressive, responsable de la sécrétion de chaînes légères d'immunoglobulines instables et toxiques.

## EFFICACITÉ D'UN ANTICORPS MONOCLONAL DIRIGÉ CONTRE LES FIBRILLES AMYLOÏDES (CAEL-101) SUR L'ATTEINTE CARDIAQUE ÉVALUÉE PAR LE DOSAGE DE NT-PROBNP ET PAR LE STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

ABSTRACT 958

Dans des études pré-cliniques, le CAEL-101 était capable d'entraîner une diminution de taille voire une élimination des dépôts amyloïdes (Wall JS et al., Blood 2010). Une étude de phase Ib a démontré des résultats prometteurs avec 63% de réponse d'organe (Edwards CV et al., Blood 2017).

Le taux de NT-proBNP est un marqueur bien reconnu pour l'estimation de l'atteinte cardiaque. Le strain longitudinal global estimé par échographie cardiaque est une mesure sensible de la dysfonction du muscle cardiaque dans l'amylose AL (Salinaro F et al., Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017). Les auteurs ont donc voulu évaluer l'impact du CAEL-101 sur le taux de NT-proBNP et le strain dans l'amylose AL avec atteinte cardiaque.

**19 patients** avec une amylose AL en rechute ou réfractaire, dont **10 avec une atteinte cardiaque**, ont été traités dans une étude de phase Ib d'escalade de dose par CAEL-101. Neuf patients sur les 10 avec atteinte cardiaque ont présenté une **amélioration du strain** (moyenne -15,58% à -17,37% à 12 semaines, p=0,004, pour une norme inférieure à -20%), le dernier patient ayant été traité à faible dose dans l'étude. Le traitement par CAEL-101 n'a pas eu d'effet sur le strain chez les patients sans atteinte cardiaque (-22,77% à -22,36% à 12 semaines). Il existait une **corrélation entre la réponse sur le strain et la réponse sur le taux de NT-proBNP**.

Le CAEL-101 est donc un traitement prometteur pour l'atteinte cardiaque de l'amylose AL, avec une efficacité obtenue

nue chez 9 patients sur 10 dans les 12 premières semaines de traitement, sur le strain et sur le taux de NT-proBNP. De plus larges études sont nécessaires pour confirmer ces résultats très encourageants.

## CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES DES AMYLOSES AL À IGM

ABSTRACT 4460

75 patients avec IgM ont été identifiés parmi les 1128 amyloses AL (**6,6%**) enregistrés dans la base de données de la Mayo Clinic. Les principales différences entre les amyloses AL à IgM et non-IgM sont présentées dans le **tableau ci-dessous**.

L'étude de la morphologie médullaire réalisée chez 71 patients du groupe IgM révélait l'existence de **deux histologies distinctes majoritaires** :

- Atteinte plasmocytaire pure chez 18 patients (25%, PPCD pour pure plasma cell disorder)
- Lymphome B de bas grade chez 48 patients (68%, avec (62%) ou sans (6%)

atteinte plasmocytaire associée ; sous-type lymphome lymphoplasmocytaire).

Les autres patients présentaient un autre diagnostic (n=3) ou l'absence d'anomalie médullaire (n=2).

Ces deux entités présentaient des anomalies génétiques différentes, puisque l'on ne retrouvait de **t(11;14)** que dans le **sous-type PPCD** (60% versus 0%), et que l'on ne retrouvait de **mutation MYD88 ou CXCR4** que dans le **sous-type lymphome lymphoplasmocytaire** (88% et 26% respectivement, versus 0%), ce qui valide les données histologiques.

Sur le plan du pronostic, les patients porteurs d'une amylose AL à IgM atteignaient moins fréquemment une très bonne réponse partielle ou mieux (26% versus 41% pour les autres isotypes). En analyse multivariée, **l'isotype IgM était un facteur péjoratif indépendant sur la survie globale** après ajustement sur l'âge, le score de la Mayo Clinic et le type de traitement (autogreffe ou non) (HR 1.6, p=0.02).

Au sein du groupe IgM, **la survie globale était nettement moins bonne dans le sous-type lymphome lymphoplasmocytaire** que dans le sous-type PPCD avec

	Amylose AL IgM (n=75)	Amylose AL non-IgM (n=1053)	p
<b>Clinique</b>			
Age (médiane et interquartiles)	68 (52 – 73)	64 (57 – 71)	0.008
Hommes	57 (75%)	680 (65%)	0.05
Atteinte cardiaque	50%	75%	0.0005
Atteinte de 2 organes ou plus	44%	60%	0.0005
<b>Biologie</b>			
NT-proBNP, médiane	1554 pg/mL	3535 pg/mL	0.004
dFLC, médiane	12,5 mg/dL	22,7 mg/dL	< 0.001
Infiltration médullaire plasmocytaire	10%	10%	ns
<b>Cytogénétique</b>			
Trisomie	9%	24%	0.06
t(11;14)	27%	49%	0.009



une survie globale médiale à 21 mois versus 28 mois ( $p=0.01$ ).

Les amyloses AL à IgM ont donc des caractéristiques particulières, avec notamment un plus mauvais pronostic malgré une plus faible fréquence d'atteinte cardiaque. La recherche de nouveaux traitements est nécessaire pour améliorer le pronostic de cette entité, particulièrement dans le sous-type lymphome lymphoplasmocytaire.

---

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS L'AMYLOSE AL NON IGM EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE

ABSTRACT 3297

En première ligne, le traitement recommandé par le centre de référence français pour les amyloses AL non IgM est une association de melphalan ou cyclophosphamide, dexaméthasone, et bortézomib ([http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement\\_amylose/](http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement_amylose/)).

En rechute, le manque de données ne permet pas d'établir de recommandations précises.

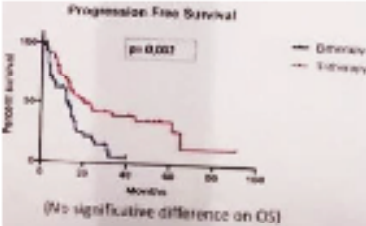
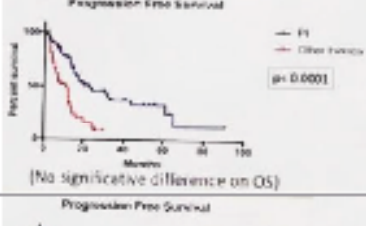
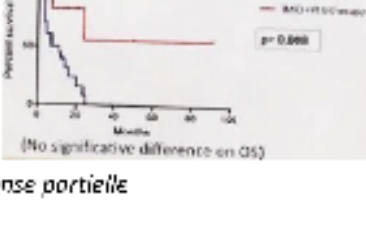
Cette étude rétrospective multicentrique française avait pour but d'évaluer l'efficacité des différents traitements utilisés à la rechute sur le taux de réponse hématologique, la réponse d'organe, la toxicité, la survie sans progression ainsi que la survie globale.

**84 patients** ayant reçu, de 2006 à 2014, une première ligne de traitement par chimiothérapie non intensive pour une amylose AL non IgM dans 15 centres français, ont été inclus. Les principales molécules utilisées à la rechute étaient : inhibiteur du protéasome (bortézomib), IMiD (molécule immunomodulatrice : lé-

nalidomide, thalidomide ou pomalidomide), cyclophosphamide, melphalan dexaméthasone, bendamustine ou daratumumab.

Globalement, la bendamustine semblait trop toxique, **les associations triples** étaient plus efficaces que les associations doubles, l'utilisation d'un **inhibiteur du protéasome** était importante à la rechute même en cas de retraitement, les IMiDs semblaient plus toxiques que les inhibiteurs du protéasome notamment en cas d'atteinte rénale, et les **trithérapies incluant un IMiD et un inhibiteur du protéasome** étaient probablement les meilleures combinaisons, avec un taux de réponse et une survie sans progression très intéressants, sans toxicité cumulée ([tableau, page suivante](#)).

La survie des patients à la rechute était bonne, avec près de 80% des patients vivants à 3 ans. Les combinaisons triples associant un inhibiteur du protéasome et un IMiD, comme **l'association VRD** (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) semblent être les plus intéressantes et devraient être plus systématiquement évaluées pour les patients en rechute d'une amylose AL non IgM. Le rôle des nouvelles molécules, telles que **les nouveaux inhibiteurs du protéasome**, le **venetoclax** et le **daratumumab**, reste à explorer dans cette situation.

	≥ VGPR	Réponse d'organe	Survie sans progression	Toxicités grade ≥ 3
Association triple versus double	71% versus 36%	34% versus 17%	 <p>Bleu : bithérapie Rouge : trithérapie</p>	44% versus 47%
Traitement incluant un inhibiteur du protéasome versus autre traitement	77% versus 25%	26% versus 21%	 <p>Bleu : P Rouge : autre traitement</p>	34% versus 58%
Trithérapie inhibiteur du protéasome + IMiD versus bithérapie incluant un IMiD	83% versus 17%	33% versus 33%	 <p>Bleu : IMiD bithérapie Rouge : IMiD + FI trithérapie</p>	33% versus 50%

VGPR : very good partial response – très bonne réponse partielle

## EFFICACITÉ DU CIBLAGE DES PROTÉINES ANTI-APOPTOTIQUES PAR DES BH3 MIMÉTIQUES SUR LES PLASMOCYTES CLONAUX D'AMYLOSE AL

ABSTRACT 2654

Les BH3 mimétiques sont des molécules ciblant les protéines anti-apoptotiques, impliquées dans la survie des cellules tumorales et leur résistance au traitement. Les protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2 incluent BCL-2, BCL-xL, et MCL-1. Les BH3 mimétiques sont donc des inhibiteurs de BCL-2, BCL-xL, ou MCL-1. Ces molécules n'ont pas encore été étudiées dans l'amylose AL (un seul cas rapporté d'efficacité du venetoclax).

**49 patients** porteurs d'une amylose AL nouvellement diagnostiquée ou en rechute/réfractaire ont été inclus au Amyloidosis Center à Boston. Les analyses de "BH3 profiling" ont mis en évidence une

## forte dépendance des plasmocytes clonaux aux protéines anti-apoptotiques

de la famille BCL-2. Ces plasmocytes clonaux ont été traités in vitro par inhibiteurs de BCL-2, BCL-xL, et MCL-1, en monothérapie ou en association avec des inhibiteurs du protéasome (bortézomib, ixazomib) ou des IMiDs (lénalidomide ou pomalidomide). En monothérapie, les molécules les plus efficaces étaient l'inhibiteur de BCL-2 et l'inhibiteur de MCL-1. On n'observait d'augmentation de l'efficacité qu'en cas d'association avec un IMiD, et non avec un inhibiteur du protéasome.

Ainsi, malgré une variabilité importante entre les patients, les **BH3 mimétiques** semblent être des molécules intéressantes à explorer dans l'amylose AL, principalement **en association avec un IMiD**.



## ABSTRACTS :

- **753** : Small Molecule Screens Identify CDK8-Inhibitors As Candidate Diamond-Blackfan Anemia Drugs  
Jun Chen et al. (...) and Johan Flygare, oral
- **755** : Leucine for the Treatment of Transfusion Dependence in Patients with Diamond Blackfan Anemia  
Adrianna Vlachos et al. (...) and Jeffrey M Lipton, oral



### LE MOT DE L'EXPERT Dr. Thierry Leblanc

Centre de référence des  
aplasies médullaires acquises et  
constitutionnelles

La Leucine, que l'on peut facilement se procurer sur internet, fait l'objet d'une automédication fréquente chez les patients ABD. Cette étude, qui a le mérite d'être contrôlée, confirme que les réponses hématologiques sont très rares et d'autant plus que les critères de réponse ici utilisés étaient peu exigeants (indépendance transfusionnelle ne signifie pas taux d'Hb normal...). Un bénéfice sur la croissance apparaît plus constant et mérite d'être plus largement évalué chez l'enfant. La mise à disposition, relativement récente, de modèles cellulaires et animaux pour l'ABD a ouvert la voie au screening systématique de petites molécules. Les résultats présentés ici pour les inhibiteurs de la CDK8 apparaissent très séduisants. Il apparaît légitime désormais de discuter un essai clinique sur une population sélectionnée de patients ABD.

### LES INHIBITEURS DE CDK8 CANDIDATS POTENTIELS DANS LE TRAITEMENT DE L'ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND ABSTRACT 753

Dans le but d'identifier de nouvelles thérapies efficaces dans le traitement de l'anémie de Blackfan-Diamond (ABD), les auteurs ont testé l'effet de plus de 14 000 composés sur la prolifération des cellules de foie fœtal c-kit positives d'un modèle murin présentant un phénotype d'ABD induit par la doxycycline. Les résultats les plus intéressants étaient obtenus avec différentes thienopyridines, inhibiteurs de la kinase CDK8.

Pour confirmer que l'inhibition de CDK8 permet de corriger le phénotype de l'ABD, d'autres inhibiteurs de CDK8 ont été testés *in vitro* sur les mêmes **cellules murines** et tous induisaient la prolifération et la maturation érythroïde d'une manière concentration dépendante. Ces résultats ont été confirmés sur les **cellules primaires** CD34+ de 3 patients atteints d'ABD (mutations RPS19, RPS26 et RP35a). Les auteurs utilisaient comme contrôle négatif des cellules CD34+ issus de donneurs sains.

Un inhibiteur de CDK8 (Sel120-34A) à 30mg/kg a démontré ses effets *in vivo*

dans le même modèle de souris ABD avec augmentation du taux d'hémoglobine et de globules rouges après 8 jours de traitement.

Enfin, les auteurs ont montré par l'utilisation de techniques de RNA-seq que le traitement par inhibiteur du CDK8 diminuait l'expression des gènes cibles de p53 et augmentait l'expression des gènes cibles de MYC dont certains gènes codant pour des protéines ribosomales dans les cellules RPS19 déficientes.

A l'issue de cette étude pré-clinique *in vitro* et *in vivo*, **les inhibiteurs de CDK8 apparaissent comme un traitement potentiellement prometteur de l'ABD**, suggérant la mise en place d'un essai clinique.

---

## UTILISATION DE LA LEUCINE DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'ABD DÉPENDANTS DES TRANSFUSIONS

### ABSTRACT 755

Les traitements actuels de l'ABD sont le support transfusionnel en culots globulaires, la corticothérapie et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Pospisilova et al. (Haematologica, 2007) ont précédemment rapporté une réponse complète et deux partielles chez 6 patients après traitement par L-leucine, connue pour augmenter la traduction de certaines protéines notamment ribosomales dans le muscle squelettique. Son efficacité a également été rapportée dans des modèles animaux.

Les auteurs ont donc mené une étude multicentrique de **phase I/II** évaluant l'effet sur le taux d'hémoglobine et sur la croissance et la tolérance du traitement par L-leucine chez **43 patients** de plus

de 2 ans atteints d'ABD et dépendants des transfusions. Les patients recevaient de la L-leucine à la dose de 700 mg/m<sup>2</sup> trois fois par jour pendant 9 mois.

**Aucun effet secondaire** n'a été rapporté au traitement.

Seulement **7% des patients ont présenté une réponse érythroïde** :

- 2 patients ont présenté une réponse complète (indépendance transfusionnelle) après 1 mois et 3 mois de traitement respectivement.

- 1 patient a présenté une réponse partielle (Hb inférieure à 9g/dL avec augmentation du taux de réticulocytes et diminution des besoins transfusionnels).

Sur le plan général, **33% des patients pédiatriques ont présenté une augmentation de leur vitesse de croissance** après 9 mois de traitement.

Ces résultats de la première étude clinique de la L-leucine dans le traitement de l'ABD sont donc décevants en termes d'efficacité sur l'érythropoïèse, les auteurs suggèrent que la posologie utilisée était trop faible.

## ABSTRACTS :

- **538** : Eltrombopag for Moderate Aplastic Anemia and Unilineage Cytopenias: Dosing, Long-Term Follow-up, Clonal Evolution and Somatic Mutation Profiling  
Xing Fan et al. (...) and Cynthia E. Dunbar, oral
- **625** : Results from a Phase 3, Multicenter, Non-Inferiority Study of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with Eculizumab  
Austin G. Kulasekararaj et al. (...) and Régis Peffault De Latour, oral
- **626** : Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Observed in Two Phase 3 Randomized, Multicenter Studies  
Régis Peffault De Latour et al. (...) and Jeffrey Szer, oral
- **627** : A Phase 3 Study of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Naive to Complement Inhibitors: Results of a Subgroup Analysis with Patients Stratified By Baseline Hemolysis Level, Transfusion History, and Demographics  
Ilene C. Weitz et al. (...) and Antonio M. Risitano, oral
- **2330** : A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
Robert A. et al. (...) and Hubert Schrezenmeier, poster



### LE MOT DE L'EXPERT Pr. Régis Peffault de Latour

*Centre de référence des  
aplasies médullaires acquises et  
constitutionnelles*

L'ASH a été très riche cette année dans le domaine de l'aplasie médullaire et de l'HPN. Les études avancées et avec suffisamment de recul concernaient les aplasies médullaires modérées traitées par Eltrombopag seul et les essais cliniques évaluant le Ravulizumab (ALXN 1210), anti-C5 longue vie, vis à vis de l'Eculizumab (phase III randomisée chez les patients déjà sous Eculizumab et étude de pharmacocinétique et pharmacodynamie). Les principaux messages sont résumés ci-après.

### ELTROMBOPAG DANS LE TRAITEMENT DES APLASIES MÉDULLAIRES MODÉRÉES: RÉSULTATS DU SUIVI À LONG TERME ABSTRACT 538

Eltrombopag (EPAG) est utilisé dans le traitement des aplasies médullaires sévères réfractaires aux traitements immunosuppresseurs. En revanche, il n'existe pas de traitement codifié pour les patients atteints d'aplasie médullaire modérée.

Cette **étude de phase II** avec escalade de dose d'EPAG de 50 à 300 mg/jour, a évalué la réponse hématologique, le risque d'évolution clonale et d'apparition de mutation somatique après 16 à 20 semaines de traitement chez **34**

**patients** atteints d'aplasie médullaire modérée, d'anémie isolée ou de thrombopénie isolée par insuffisance de production médullaire. A noter que 27 patients n'avaient jamais été traités par immunosuppresseurs.

**Cinquante pour cent des patients (17 patients) ont présenté une réponse hématologique cliniquement significative** avec augmentation du taux d'hémoglobine (12 patients sur 13), des plaquettes (7 patients sur 24) ou des deux (2 patients sur 13) à la fin de la période d'essai.

La **réponse était durable sous traitement** ce qui a permis son arrêt chez 65% des répondeurs après une durée médiane de traitement de 8 mois (2-14 mois). Après une durée médiane de 6 mois (2-36 mois), 8 patients ont dû reprendre le traitement avec obtention d'une nouvelle réponse hématologique (figure 1, ci-dessous).

**Deux patients (6%) ont développé une anomalie cytogénétique** sans signe de dysmyélopoïèse ni excès de blaste.

A l'arrêt du traitement, ils présentaient une disparition des anomalies cytogénétiques. La recherche par NGS de mutations somatiques de gènes fréquemment impliqués dans les hémopathies myéloïdes a montré l'apparition de 2 mutations (BCOR et DNMT3A transitoirement) et la disparition d'une mutation (SF3B1). La fréquence allélique des mutations déjà présentes ne variait pas après traitement par EPAG.

**Donc l'EPAG en monothérapie jusqu'à 300 mg/jour apparaît comme un traitement bien toléré et peu risqué** permettant l'obtention d'une réponse durable chez 50% des patients présentant une aplasie médullaire modérée. Néanmoins, les rechutes à l'arrêt du traitement semblent importantes et le recul nécessaire pour l'évaluation du risque d'évolution clonale est trop faible.

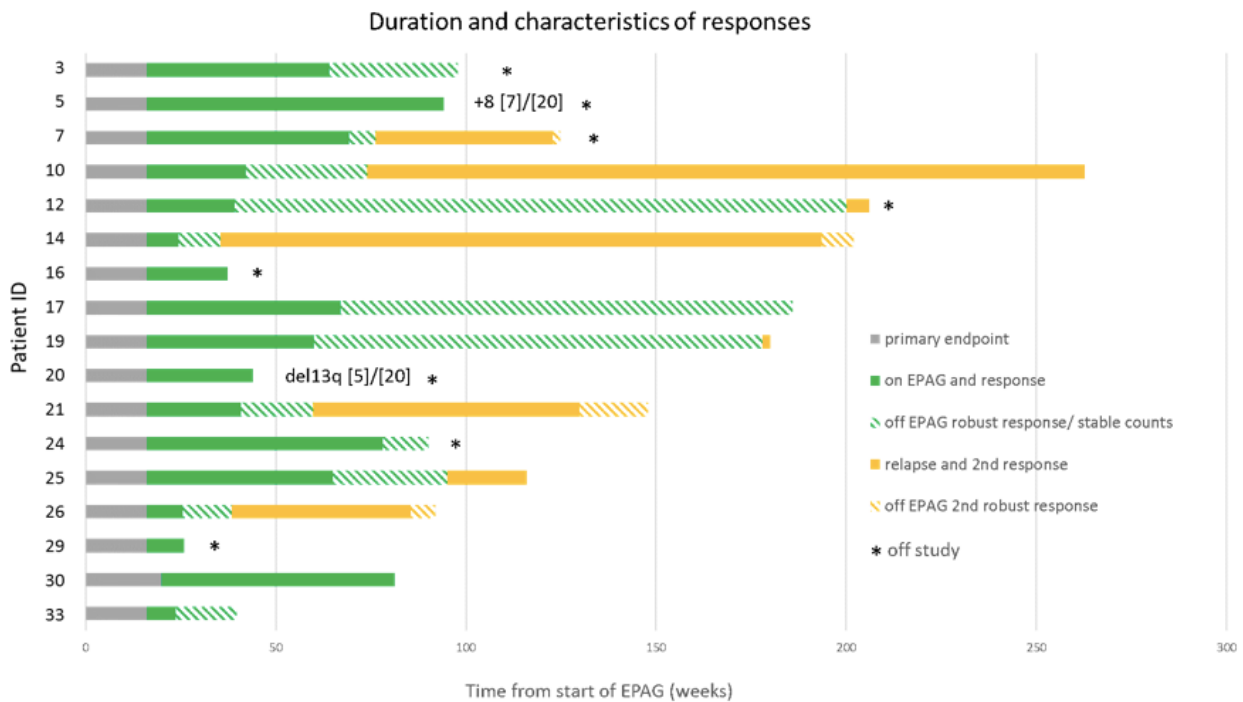


Figure 1 : Durée et caractéristiques des réponses à l'EPAG

---

## L'ÉCULIZUMAB CONFRONTÉ AU RAVULIZUMAB INHIBITEUR DE LA FRACTION C5 DU COMPLÉMENT À DURÉE DE VIE PLUS LONGUE : RÉSULTATS DE DEUX ÉTUDES DE NON INFÉRIORITÉ

ABSTRACTS 625, 626, 627 ET POSTER 2330

L'Éculizumab, inhibiteur de la fraction C5 du complément, est le traitement de référence actuel de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Le Ravulizumab (ALXN1210) est un nouvel inhibiteur de la fraction C5 du complément de longue durée d'action avec une demi-vie quatre fois plus longue que l'Éculizumab (modifications de 4 acides aminés permettant une recirculation lysosomale).

L'étude randomisée de phase III comparant l'efficacité de l'Éculizumab et du Ravulizumab chez les patients HPN naïfs de tout traitement a été présentée à l'EHA cette année et a démontré une non infériorité entre les 2 traitements.

L'étude «Switch» randomisée chez des patients déjà sous eculizumab comparant l'Éculizumab au Ravulizumab chez des patients adultes a été présentée en oral cette année à l'ASH (abstract 625). Avec un profil de tolérance similaire, le **Ravulizumab est non inférieur à l'Éculizumab pour tous les critères de jugement évalués.**

Les analyses complémentaires pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été présentées là encore à l'oral à partir des 2 essais randomisés (abstract 626).

On note avec le Ravulizumab une inhibition immédiate, complète (fraction C5 libre du complément inférieure à 0,5 µg/mL) et constante pendant la période d'étude. Des épisodes de blocages incomplets du complément ont en revanche été notés dans le bras Éculizu-

ma, que ce soit dans l'étude initiale chez des patients naïfs que dans l'étude Switch. Du fait de cette inhibition complète et persistante de la fraction C5 du complément, les patients traités par Ravulizumab présenteraient moins d'épisodes d'échappement (récidive d'hémolyse sous traitement) que ceux traités par Éculizumab (poster 2330).

Ainsi le Ravulizumab est non inférieur à l'Éculizumab et, de par son administration moins fréquente, apparaît comme un futur traitement de choix en première ligne comme en relais de patients déjà sous Éculizumab dans l'HPN.





## ABSTRACTS :

- **736** : Two-Year Safety and Efficacy Outcomes with Fostamatinib in Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): Open-Label Extension to Phase 3 Trial Program  
Anne-Marie Duliege et al. (...) and James B. Bussel, oral
- **1037** : Clinical Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Autoimmune Hemolytic Anemia: A Series of 14 Cases  
Rebecca Karp Leaf et al. (...) and David Leaf, poster
- **3612** : Fostamatinib, a Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia: Initial Results of the Multicenter, Open-Label Extension Period of the Soar Phase 2 Study  
David J. Kuter et al. (...) and Anne-Marie Duliege, poster
- **4367** : Pattern of Immune-Mediated Toxicities in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) Treated with Nivolumab and Ipilimumab  
Caitlin R. Rausch et al. (...) and Guillermo Garcia-Manero, poster



### LE MOT DE L'EXPERT Pr. Marc Michel

*Centre de référence des  
cytopénies auto-immunes*

Le fostamatinib qui a déjà obtenu l'AMM dans le PTI de l'adulte aux États-Unis est un nouveau venu dans l'arsenal thérapeutique des cytopénies auto-immunes de l'adulte avec un mécanisme d'action original. Bien que les taux d'efficacité globale rapportés dans le PTI (sur la base de critères de réponse discutables) et dans l'AHAI à anticorps chauds soient un peu décevants et que la tolérance soit médiocre, le fostamatinib devrait trouver une place dans les années à venir en 3<sup>e</sup> ligne, en monothérapie ou en association, dans le PTI/AHA1.

Bien que rares, les cytopénies auto-immunes et notamment les AHA1 induites par les inhibiteurs de checkpoint (ICP) doivent être connues des hématologues et des internistes du fait de la place croissante prise par l'immunothérapie en oncologie (3 abstracts sur ce seul thème à l'ASH).

Les AHA1 induites par les ICP peuvent être à test de Coombs négatif, la prise

en charge de ces cytopénies repose, par analogie avec les formes primaires de PTI/AHA1, sur les corticoïdes +/- le rituximab.

Le rapport bénéfices/risques de la reprise de l'immunothérapie doit être discutée au cas par cas.

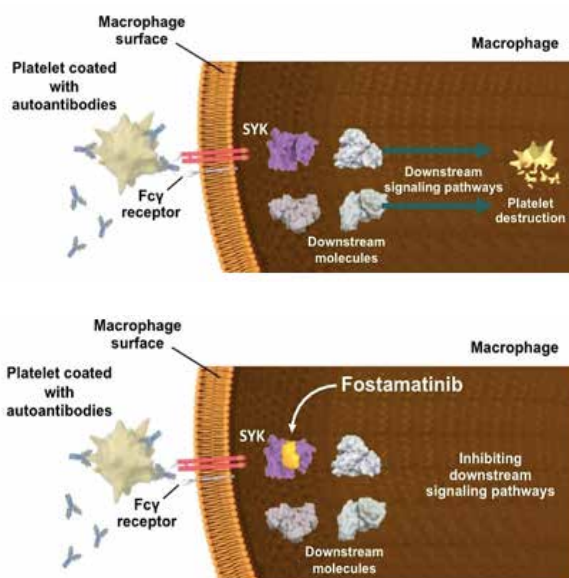
## LE FOSTAMATINIB, UN INHIBITEUR DE SYK POUR LES CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES

### ABSTRACTS 736 ET 3612

La thrombopénie immunologique (PTI) est une maladie auto-immune acquise, au cours de laquelle les plaquettes, recouvertes d'auto-anticorps, sont éliminées par les macrophages via leur liaison aux récepteurs pour le Fc des IgG (Fc- $\gamma$ R).

Cette liaison active la voie de signalisation de SYK, impliquée dans la phagocytose (Newland A. et al., Immunotherapy 2008). Le fostamatinib étant un inhibi-

teur de la Spleen Tyrosine Kinase (SYK), il inhibe potentiellement la phagocytose et la destruction des plaquettes dans le PTI – et de la même façon des globules rouges dans l’anémie hémolytique auto-immune (AHA) à auto-anticorps chauds liées à la présence d’auto-Ac de type IgG (Figure ci-dessous).



D'après Shih A. et al., Presse Med 2014 et Nimmerjahn F. et al., Nat Rev Immunol 2008

Le fostamatinib a déjà été étudié dans des modèles d’hémopathies lymphoïdes B, mais surtout de maladies auto-immunes ou inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Suite aux essais de phase 3 (essais FIT1 et 2), le fostamatinib a obtenu l’AMM aux États-Unis en Avril 2018 dans le PTI chronique de l’adulte en réponse insuffisante après une première ligne.

**Les résultats à long terme** de l’utilisation d’extension en ouvert avec le fostamatinib après prolongation de deux études de phase 3, randomisées versus placebo dans le PTI de l’adulte ont été présentés (Abstract 736). Les patients inclus étaient en échec d’au moins un traitement préalable (en médiane n = 3 traitements antérieurs) et avaient un taux de plaquettes < 30 000/mm<sup>3</sup> à 3 reprises.

Le fostamatinib était prescrit à la dose de 100 mg x 2/jour per os, pouvant être augmenté à 150 mg x 2/jour si les plaquettes restaient inférieures à 50 000/mm<sup>3</sup> après un mois. Les patients randomisés dans le groupe placebo pouvaient recevoir le fostamatinib lors de cette phase d’extension. Des traitements de «rescue» ponctuels par corticoïdes ou immunoglobulines IV étaient autorisés, tout autre traitement entraînait la sortie de l’étude.

**Au total, 146 patients** ont reçu du fostamatinib dans le cadre de cette étude d’extension, parmi lesquels **64 (44%) ont atteint une réponse globale**, définie par l’obtention d’au moins un taux de plaquettes ≥ 50 000/mm<sup>3</sup> dans les 12 premières semaines de traitement. 20 patients supplémentaires (14%) ont présenté un **bénéfice clinique** avec réduction des événements hémorragiques. De façon attendue, les patients répondeurs avaient une évolution du PTI plus courte et avaient donc reçus moins de traitements antérieurs que les non répondeurs. Des réponses étaient obtenues aussi bien chez les patients splénectomisés que non splénectomisés. Parmi les 64 répondeurs, la réponse était stable à 8 mois pour 27 patients (42%) et à 24 mois pour 15 patients (23%), avec obtention d’un plateau autour de 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. 77% des patients ont présenté des effets indésirables, majoritairement modérés et survenant dans les premiers mois de traitement, les plus fréquents étant diarrhée et hypertension artérielle.

Dans l’anémie hémolytique auto-immune (AHA), les données sont plus précoces, avec des résultats préliminaires d’une étude de phase 2 chez des patients en échec de plus d’une ligne de traitement préalable (Abstract 3612). Le fostamatinib était donné à la dose de 150 mg x2/jour per os pendant 24 semaines, suivies d’une phase d’extension encore en cours pour les patients répondeurs. Parmi les **21 patients** évaluable, **9 (43%)**

**ont atteint l'objectif principal** qui était l'obtention d'une hémoglobine > 10 g/dL avec une augmentation de ≥ 2 g/dL dans les 24 semaines, sans traitement de rattrapage ni transfusion. Le profil de tolérance était acceptable, avec des effets secondaires principalement modérés, dont diarrhée et hypertension artérielle.

Au total, le fostamatinib est une nouvelle voie thérapeutique intéressante pour le traitement de deuxième ligne du PTI ou de l'AHAI à anticorps « chauds » d'ores et déjà approuvée par la FDA pour le PTI de l'adulte.

## CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES SOUS INHIBITEURS DE CHECK-POINT IMMUNOLOGIQUE

ABSTRACTS 1037 ET 4376

Parmi le large spectre des manifestations auto-immunes et/ou inflammatoires pouvant survenir sous inhibiteur de check-point immunologique, les cytopénies auto-immunes ont encore été peu décrites.

Un poster (Abstract 1037) s'intéressait à la survenue d'AHAI : **14 cas ont été recensés** dans 9 centres parmi les 18 interrogés aux États-Unis. Les pathologies sous-jacentes étaient majoritairement des cancers solides (n=13) et une leucémie aiguë myéloïde. 4 patients avaient un antécédent de syndrome lymphoprolifératif, et 2 patients avaient un test de Coombs positif avant traitement. Les traitements reçus étaient : ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab ou une combinaison d'ipilimumab et nivolumab. L'AHAI survenait en médiane **55 jours** après le début du traitement (22 - 110 jours).

Les caractéristiques de l'AHAI étaient similaires à celles observées en dehors de

tout traitement, avec cependant une fréquence élevée de **test de Coombs négatif** (5 patients soit 36%).

Concernant le traitement, tous les patients ont reçu des **corticoïdes**, et 3 patients ont reçu un traitement supplémentaire (rituximab, azathioprine ou immunoglobulines IV). **Tous les patients ont obtenu au moins une réponse partielle** (augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL), et 11 une réponse complète (augmentation de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dL).

7 patients (50%) ont présenté au moins un autre événement indésirable immunologique. **7 patients ont été retraités** par inhibiteur de check-point, et **un patient a présenté une récurrence d'AHAI** sous traitement.

Dans une autre étude sur les complications immunologiques chez 94 patients traités par nivolumab et/ou ipilimumab pour un syndrome myélodysplasique (SMD) (Abstract 4376), les complications immunologiques hématologiques ont été décrites chez 1 patient sur 35 (**3%**) sous nivolumab et 3 patients sur 41 (**7%**) sous ipilimumab. Aucun cas n'a été décrit parmi les 18 patients recevant la combinaison des deux. Tous les patients ont été traités par **corticoïdes**. Sous ipilimumab, un patient a été traité par rituximab pour une AHAI, et un patient a reçu de la dexaméthasone et de l'étoposide pour une suspicion de syndrome d'activation macrophagique.

Au total, les cytopénies auto-immunes sous inhibiteurs de check-point immunologiques existent, mais semblent pour l'instant rares. Les corticoïdes paraissent efficaces dans la majorité des cas, sous réserve des faibles effectifs rapportés.



## ABSTRACTS :

- **515** : Somatic Mutations in T Cells As Possible Regulators of Immunodeficiency  
Paula Savola et al. (...) and Satu Mustjoki, oral
- **2409** : Management of Cytopenias in CTLA4 Haploinsufficiency Using Abatacept and Sirolimus  
Gulbu Uzel et al. (...) and V. Koneti Rao, poster
- **3706** : Safety and Efficacy of Long Term Suppression of PI3Kinase Pathway By Small Molecule PI3K-Delta Inhibitor, Leniolisib in APDS (Activated PI3Kδ Syndrome)  
V. Koneti Rao et al. (...) and Gulbu Uzel, poster
- **3723** : Clinical Spectrum of Patients with Pathogenic Variant of STAT3 conferring Gain-of-Function: A Mimic of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome  
Gregory Constantine et al. (...) and V. Koneti Rao, poster



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Claire Fieschi

*Centre de référence des déficits  
immunitaires héréditaires*

Quelques pistes thérapeutiques sur de petites séries pour des déficits immunitaires monogéniques, importantes pour la pratique quotidienne, et la première étude sur l'émergence de mutations somatiques lymphocytaires T chez des patients qui ont un déficit immunitaire primitif, ouvrant la possibilité de nouveaux mécanismes dans la physiopathologie des déficits immunitaires.

### MUTATIONS SOMATIQUES DANS LES LYMPHOCYTES T MATURES ET DÉFICITS IMMUNITAIRES

#### ABSTRACT 515

Cette étude cherche à étudier si la survenue de mutations **somatiques** dans les lymphocytes T matures contribue à la physiopathologie des déficits immunitaires. En effet, les mutations **germinales monogéniques** n'expliquent que 2 à 10% des cas de DICV.

Pour répondre à cette question, les auteurs ont séquencé 2500 gènes liés au système immunitaire des lymphocytes T CD4 et CD8 de **17 patients** (8 patients avec un DICV et 9 patients avec d'autres types de déficit immunitaire et/ou un tableau sévère d'auto-immunité), et les ont comparés à **21 contrôles sains**.

Ils ont mis en évidence 45 mutations somatiques chez 10/17 patients, et 28 chez les contrôles. Des mutations somatiques

ont été retrouvées au sein des lymphocytes T CD4 et/ou CD8 chez **65%** des patients porteurs d'un **déficit immunitaire**, **75%** des patients porteurs d'un **DICV** et **48%** des **contrôles sains**. Ces mutations étaient considérées comme pathogènes chez 56% des patients, contre 21% des contrôles (Polyphen-2 et SIFT). Les mutations somatiques chez les patients survenaient dans des gènes affectant la fonction lymphocytaire (29%), suppresseurs de tumeurs ou oncogènes (35%), régulateurs de l'inflammation (41%) ou de la prolifération (47%).

En revanche, l'étude de la clonalité T ne révélait pas de différence significative entre les patients et les contrôles.

Par ailleurs, des mutations somatiques étaient observées dans des progéniteurs hématopoïétiques chez 24% des patients, en faveur d'une **hématopoïèse clonale**. Ces mutations touchaient STAT5B, TET2, DNMT3A, KRAS, C5AR1, JAK2, et NOD2.

Une étude intéressante qui suggère que des recherches supplémentaires sur les mutations somatiques dans les déficits immunitaires pourraient contribuer à éclairer la physiopathologie de ces maladies, au moins chez une partie des patients.

---

### **TRAITEMENT DES CYTOPÉNIES DANS LES CAS D'HAPLO-INSUFFISANCE DU GÈNE CTLA4 PAR ABATACEPT ET SIROLIMUS** ABSTRACT 2409

CTLA4 est un récepteur inhibiteur jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire en empêchant l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Les mutations hétérozygotes perte-de-fonction de CTLA4 entraînent un tableau de DICV compliqué avec lymphoprolifération, auto-immunité, infiltration lym-

phocytaire et infections répétées. Les cytopénies sont courantes et multifactorielles, de mécanisme auto-immun, par séquestration splénique ou par insuffisance médullaire (Kuehn HS et al., Science 2014).

Parmi les **95 patients porteurs d'une mutation de CTLA4** identifiés au NIH (National Institutes of Health), 33 patients **(59%)** **présentaient des cytopénies** : thrombopénie (n=13), anémie (n=4), neutropénie (n=3), syndrome d'Evans (n=7), pancytopenie (n=4), ou aplasie médullaire (n=2). L'âge de début des cytopénies était de 16 ans en moyenne (6 à 43 ans).

Parmi ces patients, 10 ont été traités par abatacept, un CTLA4 mimétique, et 19 par sirolimus, un inhibiteur de mTOR. La plupart des patients gardaient un traitement concomitant par immunomodulateur ou agoniste de la TPO. **Tous ont obtenu une réponse partielle ou complète** avec stabilisation des cytopénies et/ou amélioration des symptômes gastro-intestinaux et des lésions cérébrales. Il n'y a pas eu d'effet indésirable lié à l'abatacept.

Les effets secondaires reportés sous sirolimus étaient : colite à Clostridium difficile (9 épisodes, 4 patients), anomalies du bilan lipidique (7 patients), et pneumopathie bactérienne (6 épisodes, 4 patients).

Les auteurs suggèrent qu'une association d'abatacept et d'un inhibiteur de mTOR pourrait être intéressante chez ces patients, mais fournissent très peu de données pouvant appuyer cette stratégie. En revanche, une étude de phase 1/2 est en cours pour évaluer l'efficacité de **l'abatacept** sur les cytopénies des patients porteurs d'une haplo-insuffisance CTLA4 (#NCT03733067).

## EFFICACITÉ DU LENIOLISIB, UN INHIBITEUR DE LA PI3K $\delta$ , DANS LE SYNDROME DE LA PI3K $\delta$ ACTIVÉE (ACTIVATED PI3K $\delta$ SYNDROME)

ABSTRACT 3706

Les mutations gain-de-fonction du gène de la PI3K $\delta$  responsables de ce syndrome entraînent l'accumulation de lymphocytes T sénescents, une lymphadénopathie, une splénomégalie et un déficit immunitaire. Les manifestations cliniques incluent des cytopénies sur toutes les lignées, et une susceptibilité à développer des lymphomes B non Hodgkiniens.

Les auteurs ont présenté les résultats à long terme de la prolongation d'une étude initiale d'escalade de dose sur **6 patients** (Rao et al., Blood 2017 ; #NCT02859727). Le leniolisib était donné à 70 mg x2/jour per os, les 6 patients ont été traités depuis 266 à 935 jours. Le traitement était bien toléré, sans toxicité significative. **Tous les patients semblent avoir bénéficié du traitement** avec notamment amélioration des cytopénies, amélioration de la lymphoprolifération avec réduction de la splénomégalie et de la taille des adénopathies, normalisation des populations lymphocytaires aberrantes et amélioration des profils de cytokines et chimiokines. Trois patients ont pu arrêter leur supplémentation en immunoglobulines IV, reflétant la normalisation de la fonction lymphocytaire B.

Globalement, le leniolisib semble être un traitement efficace et bien toléré en cas d'hyperactivation de la voie de la PI3K $\delta$ . Une étude contre placebo est en cours (#NCT02435173).

## MUTATIONS GAIN-DE-FONCTION DE STAT3 : UN ALPS-LIKE

ABSTRACT 3723

Cette étude rapportait l'intérêt de rechercher des mutations gain-de-fonction de STAT3 devant des tableaux cliniques associant : expansion d'une population de lymphocytes T TCR- $\alpha\beta$  « double-négatifs », lymphoprolifération avec organomégalie, cytopénies, auto-immunité et endocrinopathie.

Ce tableau ressemble au syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ou ALPS pour auto-immune lymphoproliférative syndrom), dont certaines formes pour lesquelles l'anomalie génétique n'est pas détectée, les **ALPS-U**, pourraient donc être dues à des mutations de STAT3. A noter un taux de vitamine B12 et d'IgG normal dans les mutations gains-de-fonction de STAT3, alors que ces deux paramètres sont habituellement élevés dans l'ALPS.

Des traitements ciblés par **tocilizumab** ou **inhibiteur de JAK2** sont en cours d'investigation chez ces patients porteurs d'une mutation gain-de-fonction de STAT3 (Leiding JW et al., The natural history of STAT3-GOF – the range of clinical manifestations and treatment options, ESID, 2018).





## ABSTRACTS :

- **3684** : Clinical Outcomes and Molecular Responses in Children with Langerhans Cell Histiocytosis Treated with MAPK Pathway Inhibitors  
Olive S. Eckstein et al. (...) and Carl E. Allen, poster
- **4380** : PD-1/ PD-L1 Expression Is Associated with Tissue Inflammation and BRAF Status in Erdheim-Chester Disease  
Frédéric Charlotte et al. (...) and Julien Haroche, poster



### LE MOT DES EXPERTS

Pr. Abdellatif Tazi &  
Pr. Julien Haroche

*Centre de référence des histiocytoses*

La mise en évidence d'anomalies moléculaires de la voie des MAPKinases dans les lésions d'HL (notamment la mutation BRAFV600E dans 50% des cas) a ouvert la voie à des traitements ciblés (inhibiteurs de BRAF ou de MEK) dans les formes sévères, réfractaires de la maladie. L'efficacité de ces traitements dans les HL sévères de l'enfant rapportée ici est importante, mais s'accompagne de rechute en cas d'arrêt du traitement. Le % de cellules circulantes BRAFV600E+ (associé à la rechute et à la présence d'atteinte d'organes à risque), ne semble pas corrélé à la réponse au traitement. La place des inhibiteurs de MAPK dans les formes avec atteinte neurologique débutante reste à étudier. L'association d'une chimiothérapie au traitement inhibiteur de MAPK dans les formes réfractaires d'HL pourrait permettre d'obtenir une réponse durable en éliminant le clone pathologique.

A partir de 2012, les inhibiteurs de BRAF - puis de MEK - ont permis une avancée majeure dans le traitement des formes sévères de maladie d'Erdheim-Chester (MEC) et des formes mixtes (MEC + HL). Nous avons depuis traité une centaine de patients adultes dans le service de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière avec des réponses souvent spectaculaires sauf lorsqu'il existe une atteinte neurodégénérative. Nous

avons également montré que ces traitements doivent être poursuivis de façon prolongée pour éviter une rechute de maladie (75% de rechute à l'arrêt, LOVE study, Blood 2017). Les thérapies ciblées peuvent être responsables d'effets indésirables potentiellement sévères. Ceci a conduit à étudier le microenvironnement immunitaire et inflammatoire des lésions d'histiocytoses, aussi bien HL que MEC, pour rechercher des stigmates d'immunosuppression qui pourraient éventuellement être ciblés par des inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Les données préliminaires, notamment ici dans la MEC, montrent l'expression de PD1 et PD-L1 dans un nombre significatif de lésions. Des études complémentaires sont néanmoins indispensables pour étayer une éventuelle approche thérapeutique dans ce contexte, qui semble différent de pathologies cancéreuses avec une forte charge mutationnelle tumorale.

### ÉVALUATION DES RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR DES INHIBITEURS DE LA VOIE DES MAP KINASES CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES SUIVIS POUR UNE HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE SYSTÉMIQUE EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE POSTER 3684

Les mutations activatrices de la voie des MAPK sont retrouvées dans la grande majorité des histiocytoses langerhan-

siennes (HL) (dont la mutation V600E de BRAF dans environ 60% des cas) et ont un rôle clé dans la pathogénie. Ainsi les inhibiteurs des MAP kinases représentent un traitement potentiel des formes sévères de la maladie.

Les auteurs de ce poster ont rapporté de manière **rétrospective** l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de la voie des MAP kinases chez **21 patients** de moins de 21 ans (âge médian de 6,5 ans au moment du début du traitement) suivis dans 12 centres différents pour une HL systémique et/ou associée à une atteinte neurodégénérative (clinique ou radiologique) avec mutation somatique prouvée de la voie des MAP kinases, en échec d'au moins un traitement systémique.

**Le taux de réponse global était de 86%** (19% de réponse complète, 67% de réponse partielle, 10% de maladie stable). Parmi les patients ayant une HL avec atteinte neurodégénérative, aucun n'a atteint une réponse complète et 92% ont présenté une réponse partielle.

**La PFS médiane était de 14,2 mois** et le **délai médian de progression de 2,8 mois**. La survie globale était de 90% avec un décès en lien avec une progression rapide de la maladie. Le pourcentage de cellules circulantes BRAF-V600E positives ne semblait pas corrélérer avec le niveau de réponse. Enfin, le traitement semble relativement bien toléré avec 20% des patients ayant présenté une toxicité de grade 3 ou 4.

Ainsi, les inhibiteurs de la voie des MAP kinases peuvent représenter **une thérapie de rattrapage bien tolérée chez les patients ayant une HL systémique en rechute ou réfractaire**, notamment sans atteinte neurodégénérative installée de longue date. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces traitement ciblés en association avec une chimiothérapie.

## L'EXPRESSION DE PD-1/PD-L1 EST ASSOCIÉE AVEC L'INFLAMMATION ET LE STATUT BRAF DANS LA MALADIE D'ERDHEIM-CHESTER

POSTER 4380

Les traitements actuels de la maladie d'Erdheim Chester (EC) peuvent être responsables de toxicités notamment à long terme chez l'enfant et sont principalement suspensifs. Ainsi, le développement de thérapie ciblée efficace apparaît nécessaire.

La mutation BRAF V600E est retrouvée dans environ 70% des cas d'EC. Galatica et al, ont rapporté en 2015 une série de 4 cas d'Erdheim-Chester mutés BRAF-V600E avec une expression de PD-L1 dans tous les cas. Les auteurs de ce poster ont donc analysé de manière rétrospective l'expression de PD-1 et PD-L1 et l'intensité de l'inflammation sur les biopsies provenant d'une cohorte de **36 patients atteints d'EC** dont 52,8% présentaient une mutation BRAF V600E. PD-L1 était positif sur les histiocytes chez 41,7% des patients, PD-1 sur les lymphocytes chez 63,8% et les deux chez 30,5% ce sont les doubles négatifs. Il existait une forte **corrélation entre l'intensité de l'inflammation et l'expression de PD-1 ( $p < 0,01$ ) et de PD-L1 ( $p < 0,001$ )**. En revanche, les auteurs rapportent une **association négative entre l'expression de PD-L1 et la mutation BRAF V600E** et aucune association entre l'expression de PD-1 et la mutation BRAF V600E.

Ainsi, il existe un rationnel à étudier l'efficacité des inhibiteurs du checkpoint immunitaire chez les patients présentant une maladie d'EC réfractaire et exprimant PD1 et PD-L1.

## ABSTRACTS :

- **349** : A New Prognostic Score for Advanced Systemic Mastocytosis Based on Clinical and Genetic Characteristics of 210 Consecutive Patients  
Mohamad Jawhar et al. (...) and Andreas Reiter, oral
- **351** : Avapritinib, a Potent and Selective Inhibitor of KIT D816V, Improves Symptoms of Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM): Analyses of Patient Reported Outcomes (PROs) from the Phase 1 (EXPLORER) Study Using the (AdvSM) Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF), a New PRO Questionnaire for (AdvSM)  
Jason R. Gotlib et al. (...) and Michael W. Deininger, oral
- **582** : Clinical and Molecular Models of Prognostication in Mastocytosis: Analysis Based on 580 Consecutive Cases  
Animesh Pardanani et al. (...) and Ayalew Tefferi, oral
- **4280** : Omalizumab: Efficacy and Safety in Mast Cell Disorders  
Richard Lemal et al. (...) and Olivier Hermine, poster

## UN NOUVEAU SCORE PRONOSTIQUE POUR LES MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES AVANCÉES

### ABSTRACT 349

Selon la classification OMS, le terme de mastocytose systémique avancée (ou **advSM** pour advanced systemic mastocytosis) regroupe les mastocytoses agressives (**ASM**, aggressive systemic mastocytosis), les mastocytoses associées à une hémopathie (**SM-AHN**, SM with associated hematologic neoplasm) et les leucémies à mastocytes (**MCL**, mast cell leukemia).

Les MCL sont les entités de plus mauvais pronostic. Le sous-type SM-AHN est le plus courant parmi les advSM, représentant 80% jusqu'à des patients, mais est relativement hétérogène. Dans plus de 90% des cas, l'hémopathie est de type myéloïde. Dans les advSM, une mutation de KIT, principalement D816V, est détectable chez plus de 90% des patients. Des mutations

additionnelles telles que SRSF2, ASXL1 ou RUNX1 (**S/A/R**) sont retrouvées chez 70 à 80% des patients.

Or, la présence d'au moins une de ces mutations S/A/R a un impact péjoratif certain (Jawhar et al., Blood 2017).

Les auteurs ont voulu d'une part confirmer cet impact pronostique, et d'autre part développer un nouveau score pronostique indépendant de la classification OMS, impliquant ces mutations S/A/R.

Pour ceci, ils ont utilisé une cohorte de **231 patients avec une advSM** inclus dans un registre allemand, et classifiés selon l'OMS: SM-AHN (n=181, 78%), ASM (n=30, 13%), MCL +/- AHN (n=20, 9%). Une mutation de KIT était identifiée chez 95% des patients. Chez 190 patients, un panel NSG myéloïde a pu être réalisé et retrouvait une ou plusieurs **mutations additionnelles chez 82% de ces patients**. Les gènes les plus fréquemment affectés étaient TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, JAK2, CBL, N/KRAS, EZH2,

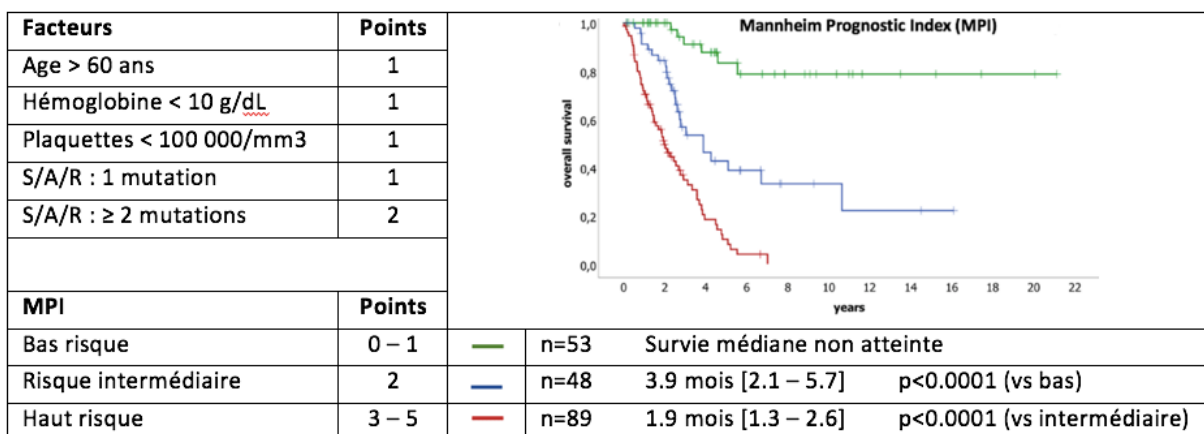
IDH1/2 et SF3B1. 105 patients (55%) avaient au moins une mutation S/A/R.

En analyse multivariée, les facteurs pronostiques péjoratifs pour la survie globale étaient l'âge > 60 ans (HR 2.4 [1.4-4.1], p=0.003), un taux d'hémoglobine < 10 g/dL (HR 1.9 [1.2-2.9], p=0.005), des plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup> (HR 1.6 [1.1-2.5], p=0.03), ainsi que la présence d'une ou plusieurs mutations S/A/R (1 mutation versus aucune mutation, HR 2.5 [1.4-4.2], p=0.001; ≥ 2 mutations versus 1 mutation, HR 1.7 [1.0-2.4], p=0.01).

Les auteurs ont donc créé un **score MPI** pour Mannheim Prognostic Index, indépendant de la classification OMS, **présenté ci-dessous**.

Ce score a ensuite été validé sur une cohorte indépendante de 39 patients. Ce score, reproductible et basé sur des données facilement accessibles, permet donc de stratifier les patients advSM indépendamment de leur classification OMS.

Ceci semble particulièrement utile pour le sous-type SM-AHN, le plus hétérogène.



## MODÈLE PRONOSTIQUE CLINIQUE ET MOLÉCULAIRE DANS LA MASTOCYTOSE

ABSTRACT 582

Dans cette étude incluant 580 patients suivis à la Mayo Clinic entre 1968 et 2015, les auteurs ont cherché à extraire des facteurs pronostiques indépendants.

Les diagnostics incluaient **mastocytoses indolentes (n=291, 50%) et mastocytoses agressives (n=289, 50%)**, parmi lesquelles on retrouvait les entités SM-AHN (n=199), ASM (n=85) et MCL (n=5). Une analyse cytogénétique était disponible pour 342 patients, et une analyse NGS pour 150 patients. Les mutations les plus fréquentes étaient KIT (75%), TET2 (29%), ASXL1 (17%) et CBL (11%). Après un suivi médian de 34 mois, 239 patients (41%) étaient décédés et 9 (1,5%) avaient présenté une transformation leucémique.

Une analyse multivariée incluant les marqueurs cliniques et moléculaires identifiait les facteurs pronostiques péjoratifs suivants : mastocytose avancée versus indolente (HR 4.2), thrombopénie < 150 000/mm<sup>3</sup> (HR 2.9), phosphatases alcalines supérieures à la normale (HR 3.2), albumine inférieure à la normale (HR 2.5), et mutation de mauvais pronostic (HR 2.7, incluant ASXL1, RUNX1 et NRAS). Les auteurs proposaient ensuite un score pronostique attribuant 1 point à chacune de ces variables, valable dans les formes agressives comme dans les formes indolentes de mastocytose.

## ETUDE EXPLORER : EFFICACITÉ DE L'AVAPRITINIB, UN INHIBITEUR SÉLECTIF DE KIT D816V, ÉVALUÉE PAR UN SCORE DE SYMPTÔMES POUR LES MASTOCYTOSES SYSTÉMIQUES AVANCÉES (ADVSM)

ABSTRACT 351

Dans l'étude phase 1 EXPLORER, l'avapritinib avait démontré une activité clinique prometteuse chez 32 patients advSM avec 83% de réponse globale (Deininger et al, EHA 2018). Les auteurs ont présenté ici l'impact de l'avapritinib sur les symptômes des 32 patients traités dans la phase 2 d'expansion, utilisant un nouveau questionnaire nommé **advSM-SAF** (Symptom Assessment Form). Le questionnaire évaluait la sévérité de **8 symptômes** : prurit, flush, macules, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et fatigue, sur une échelle de 0 à 10. Les résultats étaient analysés selon le score total (TTS pour Total Symptom Score, maximum 80), le score gastro-intestinal (4 items, maximum 40) et le score cutané (3 items, maximum 30). La valeur retenue était la moyenne du score sur un mois.

Les effets secondaires étaient fréquents mais principalement de grade 1/2, 78% des patients étant toujours sous traitement après un suivi médian de 31 mois. A noter cependant **des effets secondaires inhabituels** tels que des altérations des cheveux ou des troubles cognitifs, de mécanisme encore inconnu.

Globalement, l'avapritinib permettait une **amélioration cliniquement significative des symptômes, parallèle à la diminution de la fréquence allélique de KIT D816V**, et qui semblait prolongée dans le temps. Le score advSM-SAF paraissait être un bon outil d'évaluation, adapté aux advSM et corrélé à l'amélioration des autres scores standardisés testés.

Ces données encouragent le développement de l'avapritinib dans les advSM, mais également dans les formes indolentes et smoldering de mastocytose, dans lesquelles les symptômes et la qualité de vie sont des cibles de traitement prioritaires.

---

### **EFFICACITÉ DE L'OMALIZUMAB, UN ANTI-CORPS ANTI-IGE, SUR LES SYMPTÔMES DES MASTOCYTOSES INDOLENTES ET DES SYNDROMES D'ACTIVATION MASTOCYTAIRE**

ABSTRACT 4280

Dans cette étude observationnelle sur 56 patients, l'omalizumab s'est révélé efficace pour tous les **symptômes vasomoteurs superficiels et généraux** et pour la plupart des symptômes **gastro-intestinaux ou urinaires**, et partiellement efficace pour la plupart des symptômes neuropsychiatriques. Environ 75% des patients présentaient une amélioration nette de leurs symptômes. Le délai médian avant la première réponse était de 2 mois et le délai médian avant la meilleure réponse était de 6 mois.

Le profil de tolérance était acceptable, à l'exception d'un événement indésirable grave (œdème cervical et dyspnée après la première injection d'omalizumab, résolutif sans séquelles sous corticoïdes), plaidant en faveur de l'administration hospitalière des premières doses. Des effets indésirables ont été rapportés chez 16 patients, principalement d'intensité faible à légère, entraînant une interruption du traitement chez 6 patients.

L'omalizumab semble donc être un traitement efficace sur les symptômes liés aux pathologies mastocytaires, avec un profil de tolérance acceptable. Des études prospectives randomisées restent nécessaires pour confirmer ces données encourageantes.

## ABSTRACTS :

- **222** : Open ADAMTS13 Conformation in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Is Induced By Anti-ADAMTS13 Autoantibodies and Corresponds with an Ongoing ADAMTS13 Pathology  
Elien Roose et al. (...) and Karen Vanhoorelbeke, oral
- **373** : Integrated Efficacy Results from the Phase II and Phase III Studies with Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura  
Flora Peyvandi et al. (...) and Hilde De Winter, oral
- **3383** : Largest Reported Series of Adults Who Received Treatment with Eculizumab (ECU) for Hematopoietic Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA). a Single Center Experience  
Alan P Skarbnik et al. (...) and Michele L. Donato, poster



### LE MOT DE L'EXPERT

Pr. Paul Coppo

*Centre de référence des  
microangiopathies thrombotiques*

L'ASH 2018 a été riche dans le domaine des MAT et en particulier du PTT avec (comme tous les ans maintenant) une session éducationnelle qui lui est dédiée. On retiendra particulièrement des communications originales la confirmation des résultats très encourageants obtenus avec le nanocorps anti-facteur Willebrand caplacizumab, qui semble capable de protéger les patients à la phase aiguë de la maladie, jusqu'à ce que les immunomodulateurs anti-B (rituximab essentiellement) soient efficaces en normalisant l'activité et la conformation d'ADAMTS13.

L'eculizumab dans les MAT post-allogreffe de CSH continue de susciter des espoirs dans cette forme grave et de mauvais pronostic, et justifierait d'une étude d'enregistrement.

### LA CONFORMATION OUVERTE D'ADAMTS13 DANS LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE (PTT) ACQUIS EST INDUITE PAR DES AUTO ANTICORPS ANTI-ADAMTS13 ET REFLÈTE L'ACTIVITÉ DE LA MALADIE ABSTRACT 222

L'équipe belge de Karen Vanhoorelbeke a récemment montré que la conformation ouverte d'ADAMTS13 était présente chez les patients atteints de PTT à la phase aiguë alors que la forme fermée était présente chez la majorité des patients en rémission et chez les sujets sains.

Dans le travail présenté cette année, ces résultats ont été confirmés à partir **d'échantillons plasmatiques de 120 patients** atteints de PTT (74 en rémission et 46 à la phase active).

De plus, les auteurs rapportent que les patients en rémission clinique et hématologique mais avec un déficit sévère en ADAMTS13 persistant présentaient une conformation ouverte d'ADAMTS13. L'ouverture d'ADAMTS13 était ainsi fortement corrélée à la présence d'auto anticorps anti-ADAMTS13 ( $P < 0.0001$ ).



Les auteurs ont ensuite mis en contact de l'ADAMTS13 en conformation fermée issue de donneurs sains et les IgG provenant de 18 échantillons de patients atteints de PTT acquis à la phase aigüe. Dans 78% des cas (14/18) l'ADAMTS13 passait de la conformation fermée à la conformation ouverte.

Ces résultats indiquent que **l'ouverture d'ADAMTS13 semble induite par les auto-anticorps anti-ADAMTS13 et témoigne de l'activité de la pathologie** même chez des patients considérés en rémission en l'absence de signe clinique de PTT.

## LE TREIZIÈME TRAVAIL D'HERCULE : TERRASSER LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE À LA PHASE AIGÛE

ABSTRACT 373

Le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) acquis est actuellement basé sur les échanges plasmatiques quotidiens et l'immunosuppression (corticoïdes et rituximab). Le taux de mortalité reste élevé, entre 10 et 20%, avec des patients réfractaires au traitement et un risque d'exacerbation de la maladie à l'arrêt des échanges plasmatiques. Dans ce contexte, le **caplacizumab**, nanocorps reconnaissant le domaine A1 du facteur Willebrand, permet d'empêcher l'interaction entre le facteur Willebrand et son récepteur plaquettaire la glycoprotéine 1b. Cette stratégie s'était révélée prometteuse sur les données d'une étude de phase 2 (étude TITAN).

**L'analyse intégrée des essais de phase II (TITAN) et III (HERCULES)** évaluant l'efficacité du caplacizumab a été présentée cette année. Le design des études était identique avec randomisation du caplacizumab contre placebo et poursuite du

traitement pour une durée de 30 jours après le dernier échange plasmatique. Dans l'étude HERCULES, une période d'extension de traitement de 4 semaines était possible en cas de déficit sévère persistant en ADAMTS13.

**Le délai de normalisation plaquettaire**, critère de jugement principal des deux études, **était 65% plus court** chez les 108 patients traités par caplacizumab par rapport aux 112 patients recevant le placebo (Figure 1). Le caplacizumab permettait également une réduction significative du nombre de décès liés au PTT (aucun décès dans les deux études), de patients réfractaires et du risque de récurrence à l'arrêt des échanges plasmatiques. La réduction de la durée des échanges plasmatiques était d'environ 4 jours chez les patients traités par caplacizumab par rapport à ceux traités par placebo.

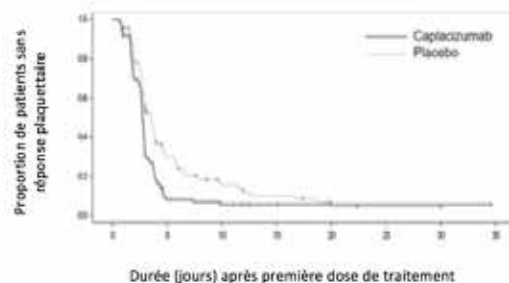


Figure 1 : délai de normalisation plaquettaire pour la population de l'étude

Ainsi, en complément des échanges plasmatiques et d'un traitement immunosuppresseur **le caplacizumab apparaît comme efficace dans le traitement du PTT avec à la fois une diminution du risque d'exacerbation et de mortalité.**

**Le caplacizumab devrait ainsi protéger les patients de ces événements jusqu'à l'efficacité du rituximab, qui survient typiquement en 2 à 3 semaines.**

---

## INTÉRÊT DE L'ECULIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DES MICROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES (MAT) EN CONTEXTE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

POSTER 3383

Le pronostic des MAT dans le contexte de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste sombre. L'arrêt des anticalcineurine/rapamycine et le contrôle des facteurs déclenchants (GVH, infections) peut être insuffisant pour contrôler la MAT, et les traitements classiques comme les échanges plasmatiques sont le plus souvent inefficaces.

**Cette analyse rétrospective monocentrique** représente la plus grande série de cas de patients adultes traités par Eculizumab dans le cadre d'une MAT post greffe de CSH.

**Quinze patients** (10 patients allogreffés et 5 autogreffés) ont été traités par Eculizumab selon le schéma de traitement du SHU atypique, dont 20% après un traitement initial par échanges plasmatiques. Le délai médian d'apparition de la MAT était de 135 jours après greffe. Les patients présentaient dans 66,6% des cas une atteinte rénale et dans 46,6% des cas une atteinte neurologique. Plus de 60% des patients présentaient des signes de GVH au moment du diagnostic de MAT.

Avec un suivi médian de 4,5 mois, **53,3% des patients présentaient une résolution complète de la MAT en médiane 98 jours après le début du traitement** et une dose cumulative d'éculizumab de 10200mg. Le taux de mortalité était de 33%, principalement en lien avec des infections. Ces résultats sont encourageants et se comparent favorablement

aux résultats obtenus avec d'autres thérapeutiques. Une limite importante de ce travail, au-delà de la méthodologie, est que ces résultats plutôt satisfaisants dans ce contexte sont en partie liés au fait que 33% des patients avaient une autogreffe dont la MAT associée est de meilleur pronostic qu'en contexte d'allogreffe.



## ABSTRACTS :

- **1755** : Analysis of the Effectiveness of Maintenance Therapy By Imatinib in Patients with PDGFRa-Positive Neoplasm  
Irina Nemchenko et al. (...) and Anna G Turkina, poster
- **4294** : Immunophenotypic Patterns of Bone Marrow Eosinopoiesis in Patients with Hypereosinophilic Syndrome and Systemic Mastocytosis  
Christopher Trindade et al. (...) and Irina Maric, poster



### LE MOT DE L'EXPERT

Dr. Jean Emmanuel Kahn

*Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques*

Peu de grande nouveauté concernant les SHE dans cette ASH 2018. Concernant la leucémie chronique à éosinophiles associées à FIP1L1-PDGFRa, une équipe russe confirme la faisabilité d'un traitement de maintenance par imatinib à faibles doses (200 à 300 mg/semaine), avec le maintien d'une rémission moléculaire. A l'instar de la leucémie myéloïde chronique, la question principale, sans réponse formelle à ce jour, reste, celle d'un arrêt définitif du traitement par imatinib.

L'évaluation par cytométrie en flux de l'état d'activation des éosinophiles (et potentiellement de leur risque «toxique» pour les tissus) est un enjeu important dans les SHE dans l'optique du diagnostic étiologique mais aussi afin de guider les indications thérapeutiques (traiter les «éosinophiles activés», simple surveillance des éosinophiles «non activés»). L'équipe du NIH rapporte des résultats préliminaires sur cette approche immunophénotypique, suggérant l'expression particulière de certains marqueurs sur des éosinophiles au cours de SHE ou de mastocytoses (CD69, CCR3, CD9, Siglec 8). La pertinence de ces marqueurs devra être validée au sein d'autres sous-groupes de patients avec hyperéosinophilie, et les corrélations restent à établir avec les manifestations cliniques (toxicité tissulaire des éosinophiles)

### EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT DE MAINTENANCE PAR IMATINIB CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE HÉMOPATHIE PDGFRa POSITIVE

ABSTRACT 1755

**42 patients** dont 40 hommes ont été traités par imatinib entre novembre 2003 et mars 2018. La dose initiale d'imatinib était de 100 mg/jour, jusqu'à obtention d'une **réponse hématologique complète** (RC, définie par la normalisation de la numération formule sanguine et la disparition des symptômes et plaintes liées à la maladie) et d'une **réponse moléculaire** (RM, absence du transcrit FIP1L1-PDGFRa par RT-PCR) stables. Les patients entraient alors en phase de **maintenance**, pendant laquelle l'imatinib était diminué de 100 mg/jour à 100 mg un jour sur 2, puis 100 mg deux fois par semaine.

Une RC a été obtenue par 95% des patients (40/42), et une RM par 87% des patients évaluables (32/37). Parmi les 32 patients ayant obtenu une RC et une RM stables, 17 sont entrés en phase de décroissance. Après un suivi médian de 30 mois (12 - 65), la CR était maintenue chez 13 patients (77%), et la RM également chez les 11 patients testés. 4 patients (23%) ont donc perdu leur réponse pendant la maintenance. A noter que la durée de traitement par imatinib à pleine dose était plus courte chez ces patients, que chez les patients ayant gardé leur réponse. Chez ces 4 patients,

la réintroduction de l'imatinib à 100 mg/jour a permis la récupération de la réponse (RC et RM).

Ainsi, **une décroissance de l'imatinib jusqu'à 100 mg x 2/semaine** en maintenance semble possible chez les patients en RC et RM d'une néoplasie PDGFRa positive. Les auteurs suggèrent de proposer cette maintenance aux patients ayant une RC et une RM stables après un traitement par imatinib à 100 mg/jour en continu pendant **au moins 3 ans**.

**EVALUATION DE LA MATURATION DES ÉOSINOPHILES MÉDULLAIRES PAR CYTOMÉTRIE EN FLUX DANS LE SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE (SHE) ET LA MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE (MS)**  
 ABSTRACT 4294

Les auteurs ont analysé la moelle de 15 donneurs sains, 19 patients avec un SHE et 12 patients avec une MS. Le pourcentage d'éosinophiles médullaires était de 3,7%, 16% et 6,6% respectivement. Parmi les marqueurs utilisés, les marqueurs les plus utiles pour distinguer les différents stades de maturation éosinophile étaient siglec8, CD9, CD11b, CCR3,

CD49d et CD49f (tableau, ci-dessous).

Les éosinophiles matures présentaient une augmentation de l'expression de ces marqueurs de maturation, d'adhésion et d'activation à l'exception du CD49d qui était plus fortement exprimé dans les formes immatures. Le profil de maturation global était similaire dans les 3 groupes étudiés. Cependant, par rapport aux donneurs sains, les éosinophiles des patients porteurs d'un SHE ou d'une MS avaient une expression plus faible de siglec8 et une expression plus forte de CD9, CCR3 et CD69.

Les auteurs ont donc développé un nouveau panel d'anticorps permettant d'étudier les **différents stades de maturation des éosinophiles en cytométrie en flux**. Ce panel pourrait être utile dans le diagnostic ou la caractérisation des hémopathies avec éosinophilie.

	siglec8	CD9	CD11b	CCR3	CD49d	CD49f
Promyélocytes / myélocytes éosinophiles	Faible	Faible	Faible-modéré	Faible	Fort	Faible
Myélocytes / métamyélocytes éosinophiles	Modéré	Modéré	Modéré-Fort	Modéré	Modéré	Modéré
Eosinophiles matures	Fort	Fort	Fort	Fort	Faible	Fort





# LES PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE LA FILIÈRE

- **28 Février** : Journée internationale des maladies rares.
- **21 & 22 Mars** : Journées scientifiques et médicales du centre de référence des angioedèmes à kinines (CREAK), Montpellier.
- **22 et 23 Mars** : Réunion du centre de référence des neutropénies (CRNC) et association de patients (I.R.I.S.), Paris.
- **23 Mars** : Matinée de l'association de patients des angioedèmes (AMSAO), Paris.
- **27, 28 & 29 Mars** : 39<sup>e</sup> congrès de la Société Française d'Hématologie avec une session d'actualités maladies rares immuno-hématologiques (27 Mars de 10H45 à 12H15), Paris.
- **5 Avril** : Réunion du réseau Histiocytose France EU, Paris.
- **26 Avril** : Journée nationale du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte (CeReCAI), Paris.
- **17 Mai** : 6<sup>e</sup> Journée régionale MaRIH «Hauts-de-France», Lille et retransmis en direct sur Amiens.
- **23 Mai** : Émission médicale en direct sur internet de 13h à 14h «Ces situations rares qui nous posent toujours problème» sur les syndromes hyperéosinophiliques, les neutropénies chroniques et la maladie de Castleman.
- **24 Mai** : Journée nationale du centre de référence et de l'association de patients des cytopénies auto-immunes de l'enfant (CEREVANCE), Paris.
- **5, 6 & 7 Juin** : 79<sup>e</sup> congrès de la Société Nationale Française de Médecine interne, Montpellier.
- **8, 9 & 10 Juin** : Week-end familles de l'association de patients des cytopénies auto-immunes (O'CYTO), Puy-de-Dôme.
- **19 Juin** : Journée nationale du centre de référence de la maladie de Castleman (CRMdC), Paris.
- **20 Juin** : 5<sup>e</sup> Journée nationale maladies rares immuno-hématologiques MaRIH «Apports et limites de la génétique» à la Maison de l'Amérique Latine, Paris.
- **27 Septembre** : Journée nationale du centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques (CEREO), Paris.
- **4 Octobre** : 7<sup>e</sup> Journée régionale MaRIH «Océan indien», Saint-Denis de La Réunion.
- **11 Octobre** : Journée nationale du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles (CR AM), Paris.
- **19, 20 & 21 Octobre** : Week-end famille de l'association de patients sur l'Anémie de Blackfan-Diamond (AFMBD).
- **20 Octobre** : Week-end famille de l'association sur la maladie de Fanconi (AFMF).
- **11, 12 & 13 Décembre** : 80<sup>e</sup> congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne avec une session d'actualités maladies rares immuno-hématologiques (12 Décembre), Limoges.
- **13 Décembre** : Journée nationale du centre de référence des déficits immunitaires (CEREDIH), Paris.



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