

INNOVATIONS EN HÉMATOLOGIE

QUE RETENIR DE 2015 ?

Dans la foulée des dernières années, l'année 2015 aura été pour les maladies du sang riche en développements et en innovations. Dans le domaine de l'anticoagulation, soulignons notamment la validation d'un antidote du Pradaxa® qui s'avère prometteur, la démonstration que le Facteur XI pourrait constituer une cible de choix des anticoagulants de demain et qu'une substitution par héparine de bas poids moléculaire n'est plus d'emblée requise chez tout patient en fibrillation sous anti-vitamine K devant bénéficier d'un geste invasif. Quant à l'hémophilie, l'effervescence scientifique concerne les nouveaux concentrés de Facteurs VIII et FIX à demi-vie prolongée et les thérapies alternatives court-circuitant le Facteur VIII telles qu'un anticorps bispécifique capable de mimer le rôle du Facteur VIII de la coagulation. Pour les maladies hématologiques malignes, de nombreuses thérapies devraient à court terme révolutionner le traitement des leucémies et des lymphomes. Il s'agit d'innovations dans l'immunothérapie avec la validation de nouveaux anticorps, d'inhibiteurs spécifiques, et surtout des cellules T porteuses d'un récepteur chimérique. Alors que les bases moléculaires des syndromes myélodysplasiques sont de mieux en mieux comprises, le myélome multiple connaît une explosion de nouvelles molécules et aussi une nouvelle stadification de la maladie.

C. Hermans, C. Lambert, L. Knoops, M.-C. Vekemans, X. Poire, V. Havelange, L. Michaux, E. Van Den Neste

Mots-clés

Thrombose, hémophilie, antidote, cancer hématologique, thérapie ciblée

Innovations in hematology: memorable achievements in 2015

In keeping with previous years, 2015 was rich in developments and innovations in the field of blood diseases. As regards blood coagulation, the development of an antidote to Pradaxa® represents a major advance. Furthermore, recent studies demonstrated that FXI could be a target of choice for new anticoagulants and that bridging with low-molecular-weight heparin is no longer required in all patients with atrial fibrillation on vitamin K antagonist therapy prior to invasive procedures. Innovations in hemophilia are dominated by the development of new FVIII and FIX concentrates with prolonged half-lives, in addition to the validation of a bispecific antibody mimicking the function of FVIII within the coagulation cascade. With respect to hematological malignancies, several new therapies are expected to revolutionize the treatment of leukemia and lymphomas in the near future, including potent specific inhibitors and immunotherapies, especially chimeric receptor-expressing T cells. The molecular basis of myelodysplastic syndromes are now better understood. Plenty of new molecules have been developed for the treatment of multiple myeloma, in addition to new staging strategies displaying major therapeutic implications.

Key words

Thrombosis, hemophilia, antidote, hematological malignancy, targeted therapy

SOMMAIRE

COAGULATION SANGUINE

Professeur Cédric Hermans et Docteur Catherine Lambert

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN NOUVEL ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGÜES RÉSISTANTES À LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

Professeure Violaine Havelange

ALLOGREFFE MÉDULLAIRE : CTRL+ALT+DELETE

Docteur Xavier Poire

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC): AURONS-NOUS ENCORE BESOIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE?

Professeur Eric Van Den Neste

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE

Professeurs Marie-Christiane Vekemans et Lucienne Michaux

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES : QUOI DE NEUF ?

Professeure Marie-Christiane Vekemans

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Service d'Hématologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Professeur Cedric Hermans
cedric.hermans@uclouvain.be

COAGULATION SANGUINE

C. Hermans, C. Lambert

Le facteur XI, cible des anticoagulants de demain

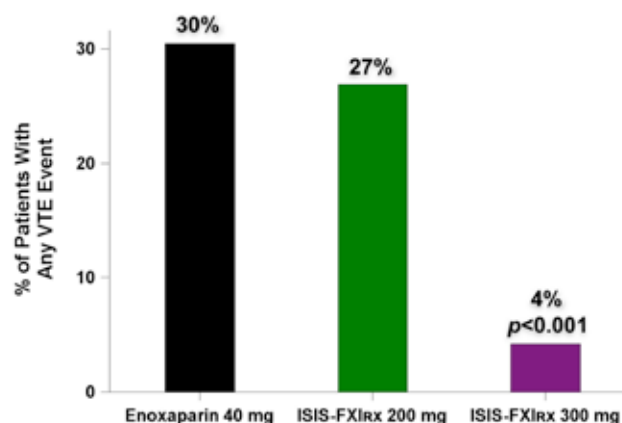
Alors que les facteurs Xa et IIa (thrombine) sont spécifiquement inhibés par les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®), le facteur XI (FXI) pourrait bien constituer une autre cible pertinente. Des données expérimentales récentes indiquent que la réduction du taux de FXI diminue le risque thrombo-embolique sans provoquer de saignements.

Une étude publiée en 2015 dans le NEJM a évalué le rôle d'un oligonucléotide antisens de deuxième génération qui réduit spécifiquement les niveaux circulants de FXI [1]. Dans cette étude, 300 patients opérés d'une prothèse totale de genou PTG primaire unilatérale, ont été randomisés entre un groupe recevant une dose de FXI - ASO 200 mg, un groupe recevant la dose de 300 mg et un groupe recevant 40 mg d'énoxaparine une fois par jour. Le critère principal d'efficacité était un critère composite associant l'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) détectée par phlébographie bilatérale obligatoire, la thrombose veineuse symptomatique, l'embolie pulmonaire (EP) fatale ou les décès inexplicables pour lesquels une EP ne pouvait pas être exclue. Le critère principal de sécurité était l'apparition de saignements majeurs ou de saignements cliniquement pertinents.

En période péri-opératoire, la moyenne (moyenne \pm écart type) du taux de FXI était de $0,38 \pm 0,01$ unités/ml dans le groupe FXI - ASO 200 mg, de $0,20 \pm 0,01$ unités/ml dans le groupe FXI - ASO 300 mg et de $0,93 \pm 0,02$ unités/ml dans le groupe énoxaparine. Une TVP est survenue chez 36 des 134 patients (27%) qui ont reçu la dose de 200 mg de FXI - ASO et chez 3 des 71 patients (4%) qui ont reçu la dose de 300 mg de FXI - ASO, par rapport à 21 des 69 patients (30%) qui ont reçu de l'énoxaparine (Figure 1). Le schéma 200 mg était non inférieur, et le schéma posologique de 300 mg était supérieur à l'énoxaparine ($P < 0,001$). Un saignement est survenu respectivement chez 3 %, 3% et 8 % des patients dans les trois groupes étudiés.

Cette étude montre que le FXI joue un rôle dans l'apparition des événements thrombo-emboliques veineux en postopératoire. La réduction de son niveau chez les patients bénéficiant d'une PTG primaire unilatérale semble être une méthode efficace en termes de prévention avec une bonne tolérance en termes de risque hémorragique. Le FXI-ASO n'a d'impact que sur la voie intrinsèque d'activation de la coagulation (FXII) comme en témoignent l'allongement du TCA et l'absence d'effet sur le temps de prothrombine. Il est intéressant de constater la supériorité de ce traitement administré à la dose de 300 mg par rapport au traitement classique par énoxaparine sans augmentation du risque hémorragique.

Figure 1. Critère d'efficacité primaire : réduction de l'incidence de TVP/EPs parmi les patients traités par ISIS-FXIr_x par rapport aux patients traités par HBPM (Clexane 40 mg)



Le fait que la diminution du taux de FXI réduit le risque thrombo-embolique veineux remet en question le fait que le facteur tissulaire serait le facteur principalement incriminé dans la survenue d'événements thrombo-emboliques en cas d'intervention chirurgicale. Les résultats de cette étude sont encourageants en termes de tolérance mais doivent être confirmés sur un nombre plus important de patients. La comparaison avec les anticoagulants oraux directs est également attendue. Cette étude a surtout comme mérite de mettre en évidence qu'au-delà des FXa et FIIa, des facteurs de la voie intrinsèque représentent une cible attirante pour de nouveaux anticoagulants [2-4]. La difficulté sera probablement de développer des molécules ciblant le FXI ou d'autres intervenants de la voie intrinsèque ou de la phase de contact actives par voie orale.

Le Praxbind®, tout premier agent neutralisant des nouveaux anticoagulants oraux

Si les nouveaux anticoagulants oraux sont de plus en plus prescrits, l'absence d'antidote spécifique constitue un sujet de préoccupation non seulement pour le corps médical mais aussi pour les patients inquiets de ne pouvoir bénéficier d'un agent de neutralisation en cas de complication hémorragique ou lors d'un geste invasif.

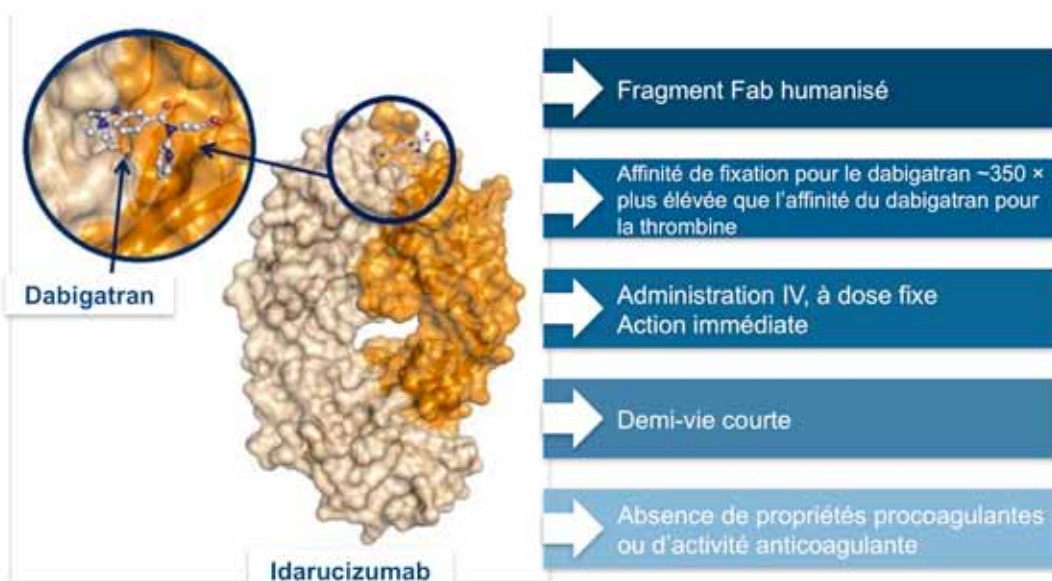
L'idarucizumab ou Praxbind® devrait satisfaire cette attente, du moins pour les patients sous Pradaxa®. L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal développé par Boehringer Ingelheim pour «antidoter» spécifiquement son propre anticoagulant. L'étude REVERSE-AD (Reversible Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) est une étude de cohorte, menée prospectivement et en ouvert

dans environ 400 services d'urgences, répartis dans 38 pays [5]. L'objectif de cette logistique considérable est d'inclure 300 patients, ce qui montre que l'accueil aux urgences de patients sous anticoagulant oral et dont la prise en charge exige un antidote immédiat, est une situation plutôt rare. L'étude est en cours. Les résultats présentés en juillet 2015 correspondent à une analyse intermédiaire, préspecifiée, des 90 premiers patients (recrutés de juin 2014 à février 2015). L'âge moyen était de 76,5 ans, la clairance médiane de créatinine de 58 ml/min. Plus de 90% de ces patients recevaient du Dabigatran pour une fibrillation auriculaire (FA), en prévention des AVC. Le temps médian depuis la dernière prise d'anticoagulant était de 15,4 heures. Pour 51 d'entre eux, ces patients ont été pris en charge pour hémorragie sévère (groupe A). L'état des 39 autres patients exigeait une intervention chirurgicale dans les 8 heures (groupe B). La dose d'idarucizumab était de 5 g, administrée en deux injections IV de 2,5 g, dans un intervalle de temps ne dépassant pas 15 minutes. Le critère primaire de l'étude était le pourcentage de réversion de l'effet du Dabigatran. A l'inclusion dans l'étude 68 patients présentaient une augmentation du temps de thrombine, et 81 une augmentation du temps d'écarine. Tous les patients ont reçu de l'idarucizumab, mais seuls les patients présentant initialement des temps de coagulation augmentés ont été inclus dans l'analyse. Dans ces conditions, le taux de réversion de l'effet du Dabigatran est de 100%, aussi bien dans le groupe A que dans le groupe B. La réversion de l'anticoagulation était évidente après la première dose de 2,5 g, c'est-à-dire en quelques minutes. Sur les 39 patients du groupe B, 36 ont finalement été opérés, parmi lesquels 33 avaient une hémostase normale

lors de l'intervention, selon le chirurgien. Globalement, 18 décès ont été constatés parmi les patients, suivis durant un mois. Les décès constatés jusqu'à 96 heures après le traitement étaient liés dans 2 cas à un choc septique, dans 3 cas à une hémorragie intracrânienne, dans un cas à une défaillance multi-organique, dans un cas à un collapsus hémodynamique, dans un cas à une détresse respiratoire, et dans un cas à un arrêt cardiaque. Les décès ultérieurs sont liés aux comorbidités précisent les auteurs dans le NEJM. Sont également rapportés une TVP et une embolie pulmonaire survenues chez un patient 48 heures après le traitement. Des événements thromboemboliques ont été constatés chez 4 autres patients, entre 7 et 26 jours après traitement. Aucun signal de sécurité n'a été relevé, y compris chez les quelques patients qui ont été traités par Idarucizumab sur la base de considération cliniques alors qu'ils présentaient en fait des paramètres normaux de coagulation, soulignent les auteurs.

Au-delà des résultats prometteurs de cette étude, il est important d'insister sur les propriétés originales et uniques du Praxbind® qui neutralise immédiatement, spécifiquement et totalement le Dabigatran dans la circulation. En outre le Praxbind® agit de façon prolongée, à dose fixe, est un agent synthétique (ce qui évite l'exposition aux dérivés sanguins), n'induit pas d'hypercoagulabilité et permet la réintroduction d'un traitement par un autre anticoagulant que le Pradaxa® dans le décours immédiat de son administration et 24 heures après son administration chez les patients retraités par Pradaxa® (Figure 2). Ce mécanisme d'action n'a donc rien de commun avec celui de la vitamine K et des concentrés du complexe prothrombinique (PCC – Cofact® / concentré des facteurs

Figure 2. Mode d'action et principales caractéristiques de l'Idarucizumab (Praxbind®)



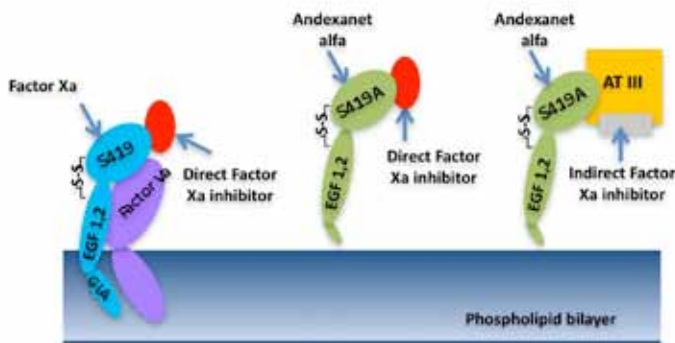
d'urgence. En novembre 2015, La Commission européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché européen au Praxbind®.

Quel antidote pour les anticoagulants oraux anti-Xa ?

Aors que la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché au Praxbind®, les deux inhibiteurs du facteur Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban, n'ont pas encore d'antidote.

Selon les résultats publiés également dans le NEJM l'andexanet alpha développé par Portola Pharmaceuticals annulerait efficacement l'action de ces deux anticoagulants oraux directs, qu'il soit administré en une dose ou en une dose suivie d'une perfusion [6]. L'andexanet alpha agit en se fixant sur les inhibiteurs du facteur Xa, afin de réduire leur concentration plasmatique (Figure 3). Une réversion efficace est obtenue endéans 2 à 5 minutes. Dans le cadre de cette étude, 145 volontaires de 50 à 75 ans, en bonne santé, ont reçu 5 mg d'Apixaban deux fois par jour (65 volontaires), ou 20 mg de Rivaroxaban (80 volontaires) une fois par jour. Ces volontaires ont été aléatoirement répartis entre un groupe recevant de l'andexanet alpha (48 volontaires sous Apixaban et 53 sous Rivaroxaban) et un groupe placebo (17 volontaires sous Apixaban et 27 sous Rivaroxaban). Dans le groupe Apixaban, l'activité anti Xa était réduite en 2 à 5 minutes chez 94 % des volontaires ayant reçu l'agent de réversion, contre 21 % de ceux qui ont reçu le placebo. Dans le groupe Rivaroxaban, la différence était également significative : 92 % contre 19 %. Le taux de réversion était de 80 % en moyenne chez les volontaires qui ont reçu le traitement. La production de thrombine était également rapidement rétablie. Après administration d'un bolus d'andexanet alpha, le blocage de l'activité de l'anticoagulant persistait pendant deux heures. Si l'agent de réversion était administré sous la forme d'un bolus suivi d'une perfusion de 2 heures, la réversion de l'action persistait 1 à 2 heures après la fin de la perfusion. Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas relevé d'effet secondaire grave.

Figure 3. Mode d'action de l'Andexanet Alpha, antidote des inhibiteurs du FXa

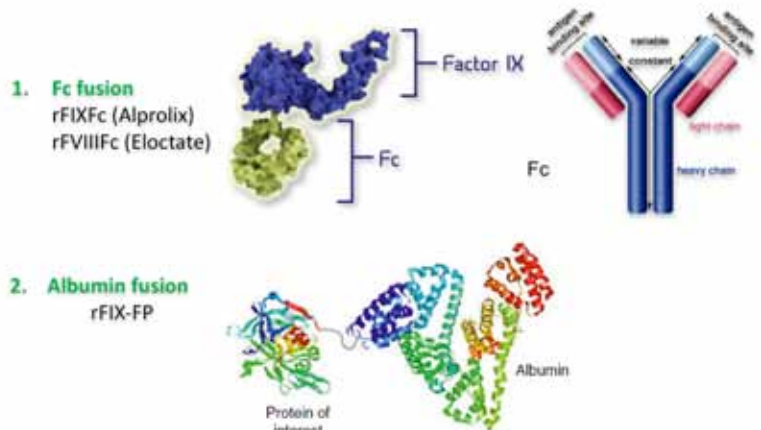


Aucun participant n'a produit notamment d'anticorps antifacteur Xa 43 jours après l'injection de l'agent de réversion. Ils expliquent cependant que leur étude ne permet pas de conclure en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité de l'andexanet alpha dans un contexte d'urgence, comme lors d'une hémorragie, une différence fondamentale avec le Praxbind®.

Elocta® : 1er FVIII à durée de vie prolongée approuvé en Europe, un avant-goût de multiples développements majeurs pour les patients hémophiles

Un des grands défis actuels du traitement de l'hémophilie est de tenter de réduire la fréquence des injections intraveineuses de FVIII et FIX en dotant ces facteurs d'une demi-vie prolongée. Les stratégies sont multiples (pégylation, protéines de fusion, autres modifications) et les molécules en cours de développement très nombreuses (Figure 4).

Figure 4. Technologies de fusion utilisées pour prolonger la demi-vie des facteurs VIII et IX de la coagulation: fusion avec l'albumine (FIX) ou le fragment Fc des Immunoglobulines (FVIII et FIX)



ELOCTA® (rFVIIIc) développé par Sobi/Biogen est le premier traitement à durée de vie prolongée approuvé en Europe pour l'hémophilie A [7-10]. Il s'agit d'une protéine de fusion qui lie le FVIII au fragment Fc des Immunoglobulines, ce qui permet de prolonger sa demi-vie (environ 1,5 fois supérieure au FVIII recombinant conventionnel). Dans une étude portant sur 165 patients adultes souffrant d'hémophilie A, les patients ayant reçu Elocta® préventivement selon un schéma adapté ont présenté environ 3 épisodes de saignement par an, contre 37 épisodes par an pour les patients n'ayant reçu aucun traitement préventif. De plus, en cas de saignements, le traitement par Elocta® a été évalué comme «excellent» ou «bon» dans plus de 78 % des cas, avec une résolution de

87 % des épisodes de saignement en une seule injection. Dans une étude portant sur 69 enfants, Elocta® a démontré une efficacité similaire: en moyenne, 2 épisodes de saignement sont survenus par an, et une résolution de 81 % des épisodes de saignement a été obtenue en une seule injection. Un autre produit développé par Sobi/Biogen, traitant l'hémophilie B et homologué aux Etats-Unis et Canada sous le nom ALPROLIX®, est actuellement à l'étude par la Commission Européenne.

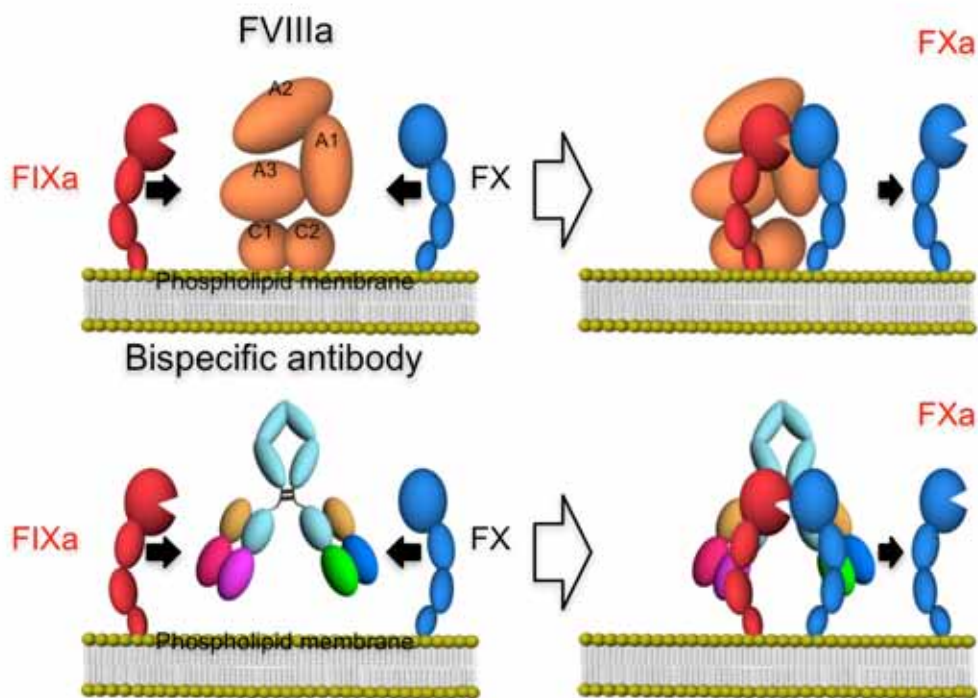
Parmi les autres développements, NUWIQ® développé par Octapharma, approuvé par la FDA, est un concentré de FVIII recombinant à domaine B tronqué. Il s'agit d'un FVIII recombinant produit sur cellules hôtes d'origine humaine et dont l'immunogénicité pourrait être moindre par rapports aux autres concentrés produits par des cellules animales [11-14].

Le produit doté d'une durée de vie prolongée Adynovate® développé par Baxalta vient d'être approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le marché américain. Il s'agit d'une technique de pégylation pour prolonger la demi-vie du facteur VIII, à partir du produit ADVATE® déjà commercialisé. L'étude montre une augmentation de la demi-vie de 1,4 à 1,5 par rapport à ADVATE®, ce qui permettrait de réduire les injections à 2 par semaine au lieu des 3-4 habituelles.

Le statut de percée thérapeutique a été attribué par la FDA au médicament expérimental ACE910 destiné aux hémophiles A avec inhibiteurs [15-18]. L'étude de phase I a démontré que l'ACE910, administré à titre préventif par injection sous-cutanée hebdomadaire à des personnes atteintes d'hémophilie A, a entraîné des résultats prometteurs. L'ACE910 est un anticorps bispécifique qui reconnaît et associe les facteurs IX et X de la coagulation et se substitue au FVIII absent chez les hémophiles et qui assume cette fonction de co-facteur (Figure 5). Une étude de phase III sur l'ACE910 chez des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII a été initiée fin 2015 et, dans le courant 2016, une étude de phase III chez des patients sans inhibiteur sera débutée.

Parmi les autres développements, l'ALN-AT3 est un agent thérapeutique expérimental fondé sur l'ARN inhibiteur administré par voie sous-cutanée pour le traitement de l'hémophilie et d'autres troubles hémorragiques rares [19]. Il vise à corriger les défauts de coagulation par neutralisation de l'antithrombine, le plus puissant anticoagulant endogène. L'antithrombine « freine » la production de thrombine, une protéine essentielle à la formation du caillot sanguin. ALN-AT3 est évalué dans le cadre d'une étude de phase 1 chez les patients atteints d'hémophilie modérée à sévère. Un essai clinique pivot de phase 3 est prévu mi 2016.

Figure 5. Illustration du mode d'action de l'anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII de la coagulation



Est-il encore justifié de remplacer les AVK par une HBPM lors d'un geste invasif chez les patients en FA ? La réponse 2015 apportée par l'étude Bridge

Faut-il interrompre le traitement anticoagulant oral par AVK et le relayer par une HBPM lors de gestes invasifs ? Cette question fréquemment posée a motivé l'étude BRIDGE publiée en 2015. L'essai BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery) a recruté 1884 patients (centres canadiens et américains) randomisés en double aveugle entre substitution par HBPM (daltéparine 100 UI/kg 2 fois/jour, débuté 3 jours avant l'intervention et poursuivi 5 à 10 jours après) ou placebo d'HBPM avec arrêt de la warfarine 5 jours avant l'intervention [20].

Il s'agissait de patients en fibrillation auriculaire chronique sous warfarine qui était indiquée en raison d'un score CHADS₂ > 1. Ont été exclus de l'étude les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou ayant présenté une embolie systémique ou un accident ischémique transitoire (AIT) < 12 semaines, notion d'hémorragies majeures < 6 semaines, clearance créatinine < 30 mL/min, taux de plaquettes < 100.000/mm³ et les sujets planifiés pour une chirurgie cardiaque ou une neurochirurgie. Les hypothèses retenues étaient une non-infériorité de l'absence de substitution sur le risque embolique avec une supériorité sur le risque hémorragique. Les patients ont été suivis jusqu'à 30 jours après l'intervention et le critère de jugement associait accident thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral, embolie systémique, AIT) et hémorragies majeures.

Sur les 1884 patients inclus dans l'étude (score CHADS₂ moyen 2.3), 950 n'ont pas reçu de substitution et 934 ont reçu une HBPM en relais, avec des taux respectifs d'accidents emboliques de 0.4 % versus 0.3 % permettant de conclure à la non-infériorité (p = 0.01) d'une stratégie d'arrêt de la warfarine sans relais. De plus, cette stratégie thérapeutique de non-relais réduisait le risque d'hémorragies graves avec

des taux respectifs de 1.3 % vs. 3.2 % pour le relais HBPM (p = 0.005 pour la supériorité).

Ces résultats remettent en cause le dogme de la substitution des AVK avant tout geste invasif ou chirurgical: après arrêt de l'AVK, l'absence de relais HBPM n'augmente pas le risque embolique et réduit considérablement le risque hémorragique. Aucune différence entre les deux groupes sur le risque d'infarctus du myocarde, de thrombose veineuse et de décès n'a été objectivée. Il ne faut cependant pas généraliser car les patients à haut risque embolique (porteurs de valves mécaniques, score CHADS₂ plus élevé) ou de chirurgie à haut risque hémorragique (cardiaque ou cérébrale) ont été exclus de l'étude. Les résultats sont restreints à l'utilisation d'AVK et en particulier la warfarine très utilisée outre-atlantique et ne sont pas forcément transposables à tous les AVK (dont les demi-vies sont différentes de la warfarine) et encore moins aux nouveaux anticoagulants oraux qui n'ont pas été testés dans ces circonstances.

Cette étude a eu cependant le mérite de démontrer qu'en cas de risque embolique faible et en l'absence d'une chirurgie à haut risque hémorragique, le relais systématique des AVK par HBPM n'est pas utile et représente un sur-risque hémorragique, et cela doit changer nos habitudes thérapeutiques et probablement modifier à terme les recommandations des sociétés savantes. Une évaluation avec les nouveaux anticoagulants oraux devient plus que nécessaire compte tenu de la prescription croissante, et à juste titre, de ces nouvelles molécules chez les patients en fibrillation auriculaire chronique. Pour ces molécules un arrêt d'un à deux jours sans aucune substitution par HBPM semble être la meilleure stratégie. C'est en post-procédure que la prudence s'impose en évitant de réinstaurer trop rapidement le nouvel anticoagulant oral dont le délai d'action est bien plus bref au profit d'une HBPM pendant quelques jours chez les patients à risque thrombotique important.

L'IMMUNOTHÉRAPIE, UN NOUVEL ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGÜES RÉSISTANTES À LA CHIMIOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

V. Havelange

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est une prolifération incontrôlée d'une cellule immature qui survient dans la moelle osseuse suite à un événement génétique. La cellule immature s'arrête dans sa maturation et se multiplie pour envahir la moelle osseuse, puis le sang et d'autres organes. Le terme 'aiguë' signifie que la leucémie va progresser rapidement et, sans traitement, le patient ne survivra que quelques mois. Le terme 'lymphoblastique' signifie qu'elle se développe à partir d'une cellule immature

de la lignée lymphoïde, un sous-type de globules blancs. La LLA touche surtout l'enfant et l'adulte jeune (âge médian de 39 ans).

Avec la polychimiothérapie intensive grevée de beaucoup d'effets secondaires, le taux de guérison des patients adultes traités pour une LLA reste très médiocre, comprise entre 40 et 50%. Les rechutes représentent un défi thérapeutique et sont responsables de ce mauvais pronostic. Il est urgent de développer de nouveaux mécanismes de traitement pour

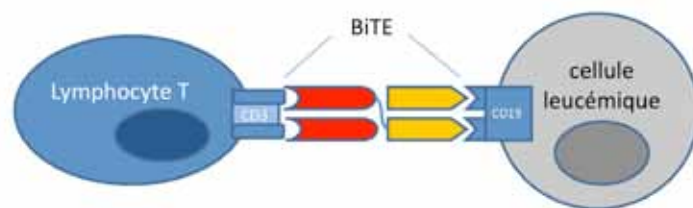
ces patients. Plusieurs sous-types de LLA sont caractérisés par des anomalies génétiques qui peuvent être ciblées par des inhibiteurs spécifiques. Mais dans la majorité des cas, on ne connaît pas encore l'évènement génétique déclenchant.

L'immunothérapie ciblée fait actuellement partie des traitements curatifs de beaucoup de cancers. Elle permet d'éliminer la cellule tumorale par l'activation de l'immunité du patient. Une nouvelle approche avec des mécanismes immunologiques fascinants a été développée dans le traitement de la LLA. Les résultats préliminaires des premières études chez des patients en rechute sont très prometteurs même si des cohortes plus larges et un suivi à plus long terme sont indispensables pour évaluer ces nouveaux traitements.

Le Blinatumomab est le 1er anticorps bi-spécifique (appelé en anglais, bispecific T-cell engager (BiTE)) développé dans le traitement de la LLA. Il permet de rediriger les lymphocytes T du système immunitaire du patient vers la cellule cancéreuse exprimant une molécule à sa surface le CD19 (Figure 6). Le Blinatumomab contient le domaine variable de l'anticorps anti-CD19 et un anticorps anti-CD3 qui sont joints par un lien non-immunogénique. Une fois liés au CD19 situé à la surface de la cellule leucémique, les lymphocytes T cytotoxiques sont activés et induisent la mort de la cellule leucémique. Le médicament est administré en perfusion continue pendant 4 semaines par une pompe portable avec laquelle le patient rentre au domicile et peut avoir une vie relativement normale. Fin décembre 2015, les résultats à long terme d'une première série de 36 patients avec une LLA en rechute traités par Blinatumomab ont été publiés [21]. Une rémission

complète a été obtenue chez 69% d'entre eux après 2 cycles de traitement. Un tiers des patients sont toujours en vie 30 mois après le début du traitement [21]. Une seconde étude a montré qu'un traitement par Blinatumomab seul a permis d'obtenir une rémission chez 43% des patients souffrant d'une LLA en rechute [22]. Enfin, les service d'hématologie des Cliniques Saint-Luc a participé à l'étude BLAST qui avait pour but de traiter des patients avec une LLA en rechute dont la chimiothérapie n'avait pas permis d'éliminer toute la maladie résiduelle. Nous avons traité 5 patients avec ce traitement novateur. Après 1 cycle de traitement, 78% des patients avaient atteint une rémission complète [23]. L'élimination de la maladie résiduelle améliore la survie et diminue le risque de rechute de ces patients à plus long terme [23]. Le Blinatumomab a cependant des effets secondaires, essentiellement des réactions immunologiques lors de l'infusion et une toxicité neurologique qui sont généralement contrôlés par des interruptions transitoires du traitement ou de la cortisone.

Figure 6. Schéma représentant le mode d'action du Blinatumomab.



ALLOGREFFE MÉDULLAIRE : CTRL+ALT+DELETE

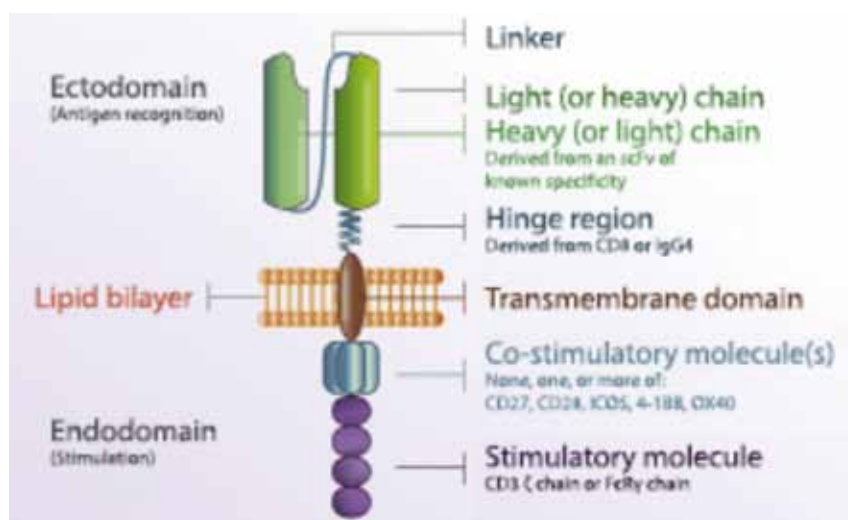
X. Poire

Il y a plus de 40 ans, les premières greffes médullaires rencontraient leurs premiers succès dans les hémopathies malignes. Nous ne soupçonnions pas que nous étions face au début de la thérapie cellulaire. La greffe médullaire n'avait alors qu'un rôle substitutif, permettant de pallier à une moelle défectueuse. Ce n'est que dans les années 80 que les cellules T contenues dans le greffon ont dévoilé leur rôle majeur dans le succès thérapeutique des greffes médullaires. En effet, les patients souffrant d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique expérimentent moins de rechute, et l'infusion de lymphocytes du donneur est capable d'induire une seconde rémission. Certes, nous manquons totalement de spécificité. L'allogreffe médullaire revient à donner un bouillon de cellules T réactives dans lequel nous pouvons espérer une réaction immunitaire contre les cellules tumorales. Ce manque de spécificité se solde par une toxicité non négligeable avec la maladie du greffon contre l'hôte en chef de file. C'est donc avec raison

que ces dernières décennies la recherche s'est focalisée à essayer de générer une réponse immunitaire spécifique au cancer.

Parmi les différentes recherches dans le domaine de la thérapie cellulaire anti-cancéreuse, un engouement particulier est venu ces dernières années des « CAR T Cells » pour « Chimeric Antigen Receptor » [24-28]. Ce récepteur chimérique antigénique est composé d'un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène, généralement composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, d'une zone charnière, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de transduction du signal (Figure 7). Ce dernier peut être couplé à des molécules de co-stimulation dans les CAR de seconde et de troisième génération, afin d'amplifier le signal de stimulation et donc l'efficacité. Tout le processus commence par la collecte de cellules mononucléées périphériques chez un patient donné. Ces cellules sont cultivées afin

Figure 7. Le récepteur chimérique antigénique (CAR) est composé d'un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène, généralement constitué d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, d'une zone charnière, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine intracellulaire de transduction du signal



d'augmenter leur teneur en cellules T. La séquence ADN du CAR est délivrée aux cellules T, le plus souvent par un vecteur viral, tel un lentivirus, qui permet d'intégrer de manière stable des séquences d'ADN assez importantes au sein du génome des cellules T. Ces séquences d'ADN permettent l'expression de ce récepteur chimérique à la surface des cellules T qui seront dès lors capables de reconnaître leur cible. Une première limitation des « CAR T cells » est qu'elles ne peuvent cibler que des antigènes extracellulaires et non intracellulaires comme c'est le cas dans certaines tumeurs. Une fois le gène intégré dans les cellules T, suivi de l'expression du récepteur chimérique à la surface de ces cellules, vient la phase d'expansion cellulaire in vitro. Cela permet une expansion des cellules T de 100 à 1000 fois en une période allant de 10 jours à 6 semaines. Une fois le processus terminé, le produit est prêt à être infusé au patient. Afin de permettre leur persistance et éviter les mécanismes d'inhibition in vivo, il est nécessaire de soumettre le patient avant infusion à une lymphodéplétion c'est-à-dire à une diminution des lymphocytes circulants, ce qui est fait généralement par chimiothérapie (fludarabine, cyclophosphamide) ou une petite dose de radiothérapie. Dans ces conditions, certains groupes ont ainsi pu décrire la persistance des « CAR T cells » pendant parfois plusieurs années après leur infusion.

Les premiers succès ont été obtenus contre les pathologies lymphoïdes B malignes (cfr infra). Les « CAR T Cells » anti-CD19 induisent des réponses spectaculaires dans les leucémies lymphoblastiques aiguës ainsi que les leucémies lymphoïdes chroniques pour la plupart réfractaires à plusieurs lignes thérapeutiques. Des taux de rémission complète de 70 à 90% ont ainsi été obtenus avec des durées de réponse parfois prolongées. Il s'en suit une aplasie des cellules B qui est facilement gérable par perfusions régulières d'immunoglobulines. Comme effets secondaires, il est à

souligner le risque très fréquent de développer un syndrome de relargage cytokinique ou « cytokine release syndrome » avec fièvre, myalgies, arthralgies, syndrome de fuite capillaire, hypoxémie et hypotension dont certains peuvent être fatals. Une autre complication moins bien comprise s'attaque au système nerveux central avec confusion, dysphasie, aphasie et même convulsion. Heureusement, cette dernière complication reste elle, limitée. Enfin, des rechutes CD19 négatives ont été décrites soulignant la pression de sélection que peut exercer de telles thérapies cellulaires. Ces observations poussent à envisager à l'avenir le développement de thérapies cellulaires multi-ciblées.

Forts de ces résultats, plusieurs groupes développent des « CAR T Cells » contre d'autres pathologies néoplasiques. Dans le cas des leucémies myéloïdes aiguës, la cible est souvent partagée entre les cellules leucémiques et les cellules souches hématopoïétiques. La complication en est donc une myéloablation parfois irréversible qu'on peut détourner en couplant la thérapie cellulaire avec une allogreffe médullaire de sauvetage, ou en réduisant la persistance des « CAR T Cells » pour en limiter la toxicité. Pour les lymphomes T, le problème est que les « CAR T Cells » ainsi développées peuvent s'entretuer, ce qui pose le problème de leur persistance in vitro et in vivo. Contre les tumeurs solides, le développement des « CAR T Cells » est souvent limité par la nature de la cible qui est souvent partagée sur les cellules normales ce qui peut induire des toxicités parfois sévères.

Nous sommes donc à l'aube d'une nouvelle ère où nous pouvons entrevoir de manipuler le système immunitaire pour le diriger contre le cancer. Les « CAR T Cells » ne sont qu'un exemple et nous n'avons pas abordé dans ces quelques lignes l'expression de récepteurs T spécifiques ou l'utilisation de cellules NK ou autres sources cellulaires à pouvoir immunitaire. Est-ce que l'approche non spécifique de l'allogreffe médullaire en serait à ces derniers instants ? Pas pour de suite en tout cas car il nous reste encore de très

nombreuses barrières immunologiques à combattre. Cette thérapie cellulaire reste encore assez peu répandue, surtout en Europe, mais nous espérons voir son expansion arriver à une pratique courante dans les décennies à venir. Combattre

le cancer intelligemment en serait la clef, mais la complexité biologique et humaine nous réserve encore de nombreuses surprises.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC): AURONS-NOUS ENCORE BESOIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE?

E. Van Den Neste

Rôle des voies de signalisation dans la LLC

La cellule malade dans la LLC est un lymphocyte B mature c'est-à-dire une cellule qui exprime le récepteur aux antigènes (complexe BCR). Le travail des deux dernières décennies a montré que ces lymphocytes restent sensibles à la stimulation antigénique qui joue même un rôle important dans le maintien de la population tumorale. En effet, on a découvert que les lymphocytes de cette maladie sont chroniquement stimulés par des antigènes présentés dans des centres prolifératifs au niveau ganglionnaire. La LLC n'est pas donc pas seulement une maladie d'accumulation avec résistance à l'apoptose mais aussi une maladie de prolifération résultant d'une stimulation régulière des cellules tumorales.

Une nouvelle classe d'agents « intelligents »

Cette découverte a mené à la synthèse de petits inhibiteurs capable de cibler les voies de signalisation (transduction du signal) activées par la liaison aux antigènes qui *in fine* se traduit par des signaux de survie et de prolifération cellulaire. Ces molécules inhibent des kinases impliquées dans la transduction après stimulation du BCR : l'ibrutinib inhibe la BTK (tyrosine kinase de Bruton) et l'idelalisib inhibe la PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase). Une autre classe d'inhibiteurs est actuellement disponible: elle cible le mécanisme impliqué dans la résistance à l'apoptose qui rend les cellules de cette maladie quasi immortelles, il s'agit du venetoclax qui cible bcl-2, une protéine puissamment anti-apoptotique surexprimée dans les cellules de LLC. Avec ces médicaments, on cible donc plus spécifiquement des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la LLC (inhibition de l'apoptose et prolifération) par des voies indépendantes des mécanismes d'action classiques de la chimiothérapie. La plupart des agents de chimiothérapie classiques sont génotoxiques et agissent par induction de lésions dans l'ADN, perçues comme irréparables par la cellule qui active la machinerie apoptotique. Le problème de cette stratégie est double : la chimiothérapie n'est aucunement spécifique de la cellule tumorale et les cellules tumorales sont capables de développer des mécanismes de chimiorésistance. Le plus classique, le plus problématique aussi, est le mécanisme qui mène à la délétion ou la mutation de *TP53*, le gène codant pour la protéine p53 qui veille à l'intégrité de notre génome. Sans p53, il y a

chimiorésistance (les cellules accumulent les lésions dans l'ADN sans déclencher l'apoptose) et le pronostic à court terme est très réservé.

Des premiers résultats cliniques...

Les premiers résultats cliniques sont maintenant disponibles et ces données sont extrêmement encourageantes. Cette nouvelle classe d'inhibiteurs est active chez des patients multitraités, en particulier avec de la chimiothérapie et qui ont développé des mécanismes de résistance classiques à la chimiothérapie (pour l'ibrutinib, *cfr* réf [29] et pour l'idelalisib, réf [30]). Le groupe de patients avec anomalie de *TP53*, notoirement défavorable, répond à ces nouveaux médicaments quasi aussi bien que ceux qui n'ont pas cette aberration. Ces résultats confirment que le ciblage du BCR et de BCL2 par les petites molécules est efficace en clinique. Ces études montrent aussi que les toxicités induites par ces inhibiteurs sont relativement limitées, bien que certaines d'entre elles doivent être bien connues des cliniciens pour une prise en charge rapide et adéquate. En première ligne de traitement les premiers résultats sont extrêmement encourageants [31]. De plus, l'association de ces nouveaux inhibiteurs est possible avec la chimiothérapie car leurs toxicités ne sont pas croisées pour la plupart [32].

Et l'avenir ?

Ces nouvelles molécules vont-elles suppléer la chimiothérapie ou simplement la remplacer ? Il est prématuré de répondre à cette question car le recul n'est pas suffisant. La chimiothérapie va-t-elle rester la référence, au moins dans certains sous-groupes de patients ? Les données récentes montrent dans certains sous-groupes une survie médiane post-chimiothérapie non atteinte [33], similaire à une population matchée pour l'âge. Les résultats de plusieurs essais randomisés de phase III qui comparent les nouvelles molécules à la chimiothérapie classique sont donc vivement attendus. Et il y a d'autres questions en suspens : quelles sont les anomalies moléculaires qui induisent une résistance aux nouveaux médicaments, comment traiter les patients qui rechutent après ces médicaments, quelles sont leurs toxicités à long terme ? Et une question qu'il ne faut pas oublier : quel sera le coût des nouvelles molécules pour la société ; supportable ?

NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE

M.-C Vekemans, L. Michaux

Le myélome multiple (MM) est une des hémopathies qui a bénéficié de développements majeurs tant d'un point de vue biologique que thérapeutique au cours des 15 dernières années. En biologie, on est passé de la morphologie et de l'électrophorèse des protéines à la génomique, alors qu'en thérapeutique, on a évolué d'un traitement comportant uniquement un cytostatique, le melphalan, à une combinaison d'agents innovants.

Nous avons appris que la pathogénie du MM repose sur 2 éléments : d'une part, la génétique intrinsèque du clone tumoral et d'autre part, les interactions entre les plasmocytes tumoraux et leur microenvironnement. Virtuellement tous les MM sont porteurs d'anomalies géniques. La cytogénétique est d'ailleurs un des facteurs pronostiques les plus significatifs: en particulier, la délétion de *TP53* et la translocation t(4;14) sont défavorables. Nous savons aussi que 2/3 des patients sont porteurs d'au moins une mutation parmi 11 gènes fréquemment mutés (parmi lesquels *BRAF*, *TRAF3*, *TP53*, *NRAS*, *KRAS*), gènes qui jouent un rôle critique dans l'évolution de la maladie et la résistance au traitement. Le microenvironnement joue un rôle capital dans la progression tumorale et l'acquisition de résistances, mais aussi dans la surveillance immune, ce qui ouvre la voie à l'immunothérapie et la possibilité d'intervention via le blocage de 'checkpoints' du système immunitaire.

Une autre voie d'intérêt est de comprendre les éléments qui transforment une condition pré-maligne, la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) en MM. Les anomalies géniques et épigénétiques survenant dans le MM évoluent au cours du temps sous l'influence de facteurs extérieurs, mais elles sont déjà détectables dans les dyscrasies plasmocytaires pré-malignes comme le MGUS et le MM asymptomatique (SMM, smoldering multiple myeloma), suggérant que les mutations géniques sont sans doute nécessaires mais non suffisantes pour engendrer une transformation maligne. En clinique, cette distinction a son importance car les patients atteints de SMM représentent une population hétérogène en terme de risque de progression. Le sous-groupe qualifié de 'haut risque', caractérisé par la présence d'un composé monoclonal $\geq 3\text{g/dl}$ avec une infiltration médullaire par $\geq 10\%$ de plasmocytes et la présence de $>95\%$ de plasmocytes médullaires phénotypiquement anormaux en cytométrie en flux, a de fait un temps médian de progression en MM symptomatique de moins de 2 ans. Une étude espagnole a mis en évidence que ce sous-groupe bénéficiait d'une intervention thérapeutique précoce. Ceci a amené l'International Myeloma Working Group à élargir les critères diagnostiques de MM en incluant un taux de plasmocytes médullaires monoclonaux $\geq 60\%$, un ratio pathologique des chaînes légères libres ≥ 100 et la présence de plus d'une lésion osseuse identifiée en RMN.

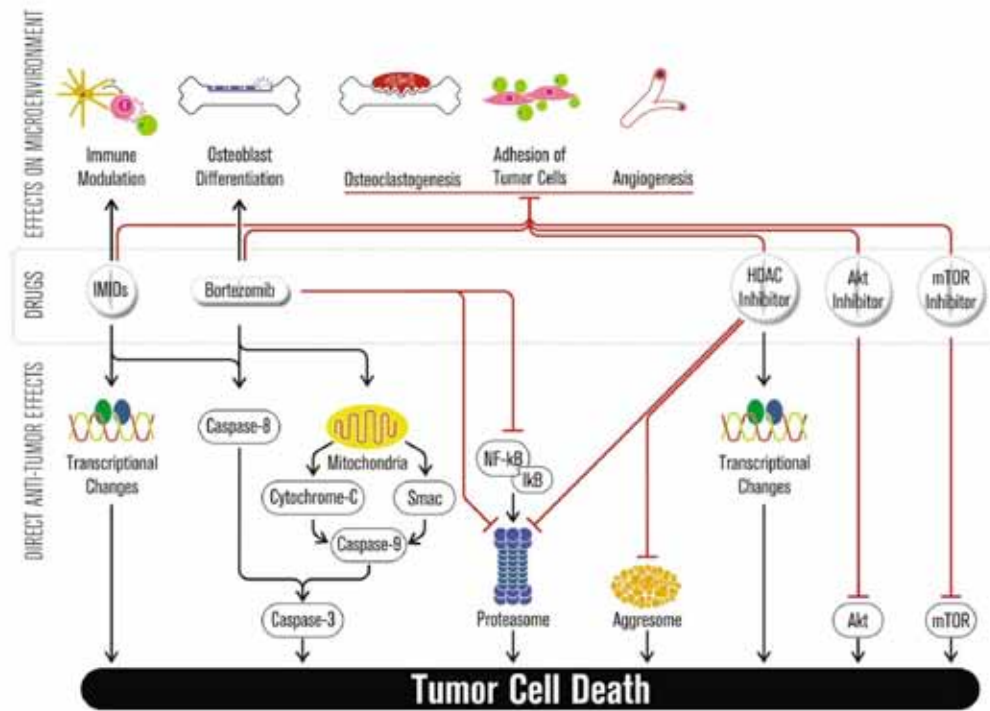
Les progrès dans la prise en charge des patients atteints de MM nécessitent aussi de meilleurs outils pour établir le pronostic et évaluer la réponse au traitement entrepris. Les critères de réponse actuels sont malheureusement basés sur des techniques peu sensibles comme la morphologie et l'immunofixation. Dans l'avenir, la recherche de la maladie résiduelle (MRD) imposera de recourir à des méthodes biologiques plus sensibles comme la cytométrie multiparamétrique, la PCR et le séquençage de nouvelle génération (NGS, next generation sequencing), ou d'autres techniques d'imagerie comme le PET-scan. Ces techniques prédisent une survie nettement moins favorable en cas de maladie résiduelle après traitement et seront à l'avenir intégrées aux nouveaux critères de réponse.

Si la survie des patients atteints de MM a dramatiquement évolué au cours des 2 dernières décades, c'est sans doute grâce aux traitements intensifs suivis d'autogreffe de cellules souches chez les sujets jeunes, mais aussi à l'introduction des nouveaux agents comme les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) et les agents immunomodulateurs (thalidomide et lénalidomide) tant chez les patients candidats à la transplantation que chez ceux qui ne le sont pas (Figure 8) [34].

Chez les patients éligibles pour l'autogreffe, le standard de traitement inclut 4 à 6 cycles d'induction à base de bortezomib, suivi d'autogreffe et d'un traitement de consolidation et/ou de maintenance. Le traitement d'induction (VTD –bortezomib, thalidomide, dexaméthasone-, VRD –bortezomib, lénalidomide, dexaméthasone- ou VCD –bortezomib, cyclophosphamide, dexaméthasone-) permet d'obtenir un taux de réponse globale $\geq 80\%$ et un taux de réponse complète de 30%. La seule étude prospective comparant des schémas utilisant 3 agents a été réalisée par l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) ; la combinaison VTD s'est révélée supérieure au VCD en terme de taux de réponse [35]. La place de l'autogreffe a aussi été remise en question à l'ère des nouvelles drogues ; une étude de l'IFM a permis d'établir que cette procédure reste le standard de traitement de première ligne à l'heure actuelle [36]. Le traitement de consolidation et de maintenance, en particulier avec lénalidomide, prolonge la survie sans progression, mais les modalités d'administration et la durée doivent encore être déterminées. L'allogreffe de cellules souches reste une thérapeutique considérée comme expérimentale en raison de sa toxicité (mortalité de l'ordre de 15%) et du risque de rechute.

Chez les patients âgés, le standard de traitement inclut les schémas VMP (bortezomib, melphalan, prednisone), MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) ou Rd (lénalidomide-dexaméthasone). Le schéma Rd, lorsqu'il est administré jusqu'à progression, s'est révélé supérieur à MPT en terme

Figure 8. Options thérapeutiques dans le Myélome Multiple. Les immunomodulateurs, les inhibiteurs du protéasome et les agents de nouvelle génération ont un effet anti-tumoral direct sur les plasmocytes mais interfèrent aussi avec le microenvironnement (dérégulation des molécules d'adhésion, réduction de la production d'ostéoclastes et facilitation de la formation osseuse, inhibition de l'angiogénèse et stimulation des cellules effectrices de l'immunité) (d'après van de Dong, Blood 2012)



de survie sans progression et de survie globale [37]. Le rôle d'un traitement de maintenance chez le sujet âgé est aussi en cours d'investigation.

Même si la survie des patients atteints de MM a quasi doublé au décours des 10 dernières années, la plupart des patients rechutent. Il est alors d'usage de proposer les agents non utilisés en première ligne. De nouvelles perspectives s'ouvrent avec l'arrivée des inhibiteurs du protéasome (carfilzomib, ixazomib, marizomib) et des agents immunomodulateurs (pomaliidomide) de seconde et troisième générations. Associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, le carfilzomib permet d'obtenir des durées médianes de survie sans progression de près de 2 ans, soit 9 mois plus qu'avec Rd seul, et ce même chez les patients

porteurs d'anomalies cytogénétiques défavorables [38]. Des résultats similaires sont observés avec Ixazomib, le premier inhibiteur du protéasome oral [39]. D'autres molécules utilisant des mécanismes d'action jusqu'ici non exploités comme les anticorps monoclonaux (elotuzumab, anti-CS1, et daratumomab, anti-CD38), les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat et panobinostat), les poisons du fuseau (flanesib) et l'immunothérapie (vaccins, thérapie NK, CARs –chimeric antigen receptors-) sont en cours d'investigations.

Malgré l'explosion des traitements, le myélome reste une maladie chronique dont la finalité de la prise en charge consistera à trouver un équilibre entre efficacité et toxicité, en tenant compte des coûts, avec l'espoir ultime de guérison.

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES : QUOI DE NEUF ?

M.-C. Vekemans

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un ensemble hétérogène d'hémopathies myéloïdes clonales caractérisées par l'existence de cytopénies liées à une hématopoïèse inefficace et un risque accru en progression en leucémie aiguë. Les avancées thérapeutiques restent

malheureusement limitées à l'heure actuelle alors que les nouvelles méthodes de séquençage du génome ont largement permis de mieux comprendre la pathogénèse de ces maladies.

Options thérapeutiques

Il n'y a à ce jour que 3 molécules approuvées par la FDA pour le traitement des SMD, l'azacytidine (AZA), la décitabine (DEC) et le lénalidomide (LEN). En monothérapie, ils n'ont montré que des résultats limités, et toutes les études cliniques récentes faisant appel à de nouveaux schémas ou à des traitements ciblés ne se sont pas montrés révolutionnaires.

Dans les SMD de bas risque, le but principal est de limiter les effets délétères des cytopénies, de l'anémie en particulier. L'anémie est secondaire à une érythropoïèse inefficace, un processus lié à une inhibition de la maturation des précurseurs érythroïdes secondaire à l'activation de la voie de signalisation Smad 2/3. Un des espoirs est de pouvoir disposer dans un avenir proche du Luspatercept. Il s'agit d'une protéine de fusion comprenant un récepteur activine modifié type IIB et le domaine Fc d'une IgG1, qui inhibe la voie de signalisation Smad 2/3, permettant dès lors la correction de l'érythropoïèse inefficace (Figure 9). Dans une étude préliminaire de phase 2 destinée à des patients dépendant des transfusions, le Luspatercept administré à la dose de 1-1.25 mg/kg toutes les 3 semaines a permis d'augmenter de manière significative le taux d'hémoglobine et de diminuer les besoins transfusionnels, et ce de manière durable, même chez les patients

réfractaires à l'érythropoïétine (EPO) [40]. Ces résultats supportent l'initiation prochaine d'une étude de phase 3. Dans les SMD de haut risque, l'AZA reste le traitement de choix. Cependant, la plupart des patients rechutent ou évoluent dans les 2 ans, leur pronostic de survie

Figure 9. Luspatercept, une protéine de fusion qui agit comme une "trappe" pour ligand, inactivant la voie métabolique Smad 2/3, favorisant les dernières étapes de la différenciation érythroïde et corrigeant ainsi l'érythropoïèse inefficace.

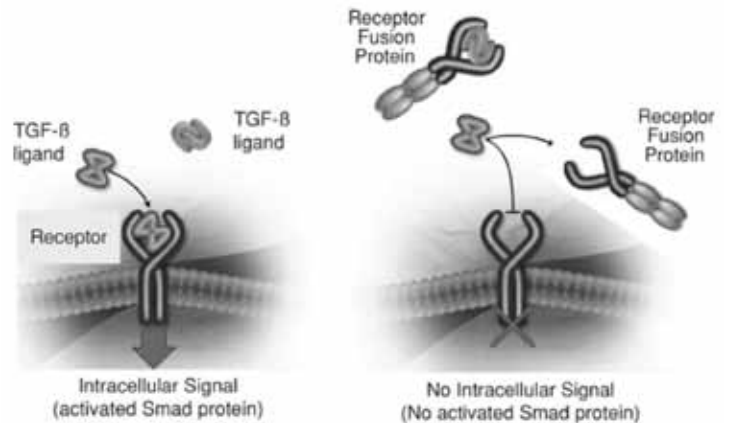
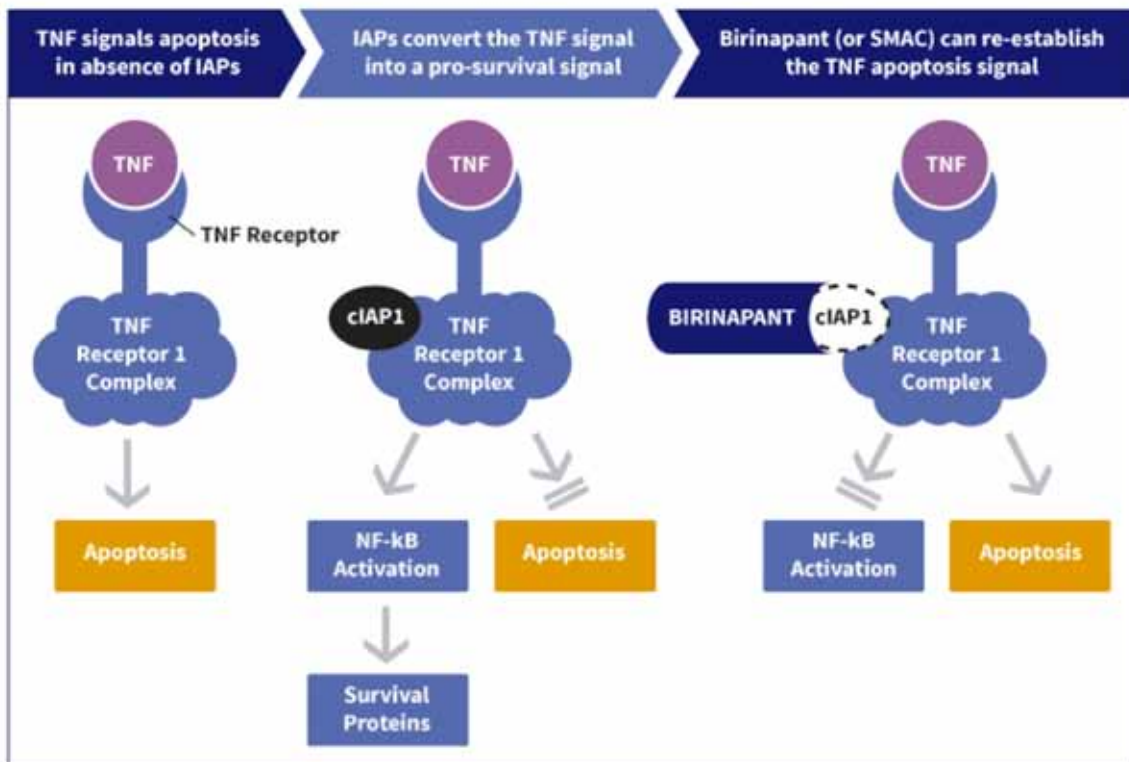


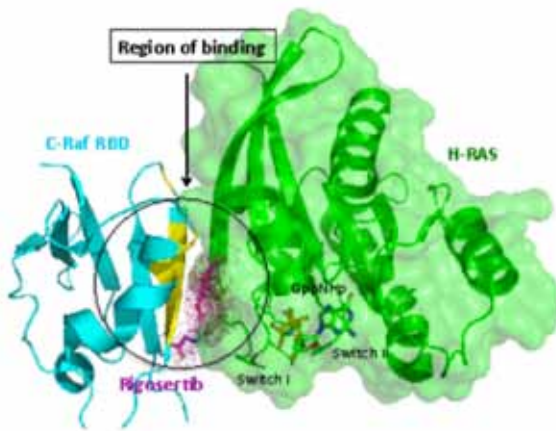
Figure 10. Birinapant, un antagoniste d'une classe de molécules appelées 'inhibiteurs de l'apoptose', qui induit une activation des caspases et une inhibition de NF-kB, favorisant ainsi l'apoptose.



n'excédant alors pas plus de 4 à 6 mois. Les tentatives de combiner l'AZA avec d'autres agents, qu'il s'agisse d'agents immunomodulateurs (LEN) ou d'inhibiteurs des histones déacétylases (HDACi) (panobinostat, vorinostat, pacrinostat) se sont révélées non concluantes, ne permettant pas d'améliorer les résultats obtenus avec l'AZA seul, et ce au prix d'une toxicité accrue. Deux molécules méritent cependant l'attention. La première est le Birinopant, un antagoniste d'une famille de protéines

appelées 'inhibiteurs de l'apoptose', qui permet d'activer la voie des caspases, d'inhiber NF-Kb et de ce fait, favorise l'apoptose (Figure 10). Dans une étude préliminaire de phase 1 portant sur des patients AZA naïfs ou réfractaires, cette molécule combinée à AZA permet d'observer une diminution de plus de 50% de la blastose médullaire chez 45% d'entre eux, avec une réduction de la blastose en dessous de 5% dans certains cas [41]. La seconde est le Rigosertib, une petite molécule qui inhibe les voies métaboliques PI3-kinase et polo-like-kinase en se liant au domaine Ras de RAF (Figure 11). Associée à AZA, elle induit un taux de réponse globale de l'ordre de 77%, avec 65% de réponse complète médullaire, à la fois dans les SMD de novo ou en échec après AZA, avec un profil de toxicité identique à celui de l'AZA administré en monothérapie [42].

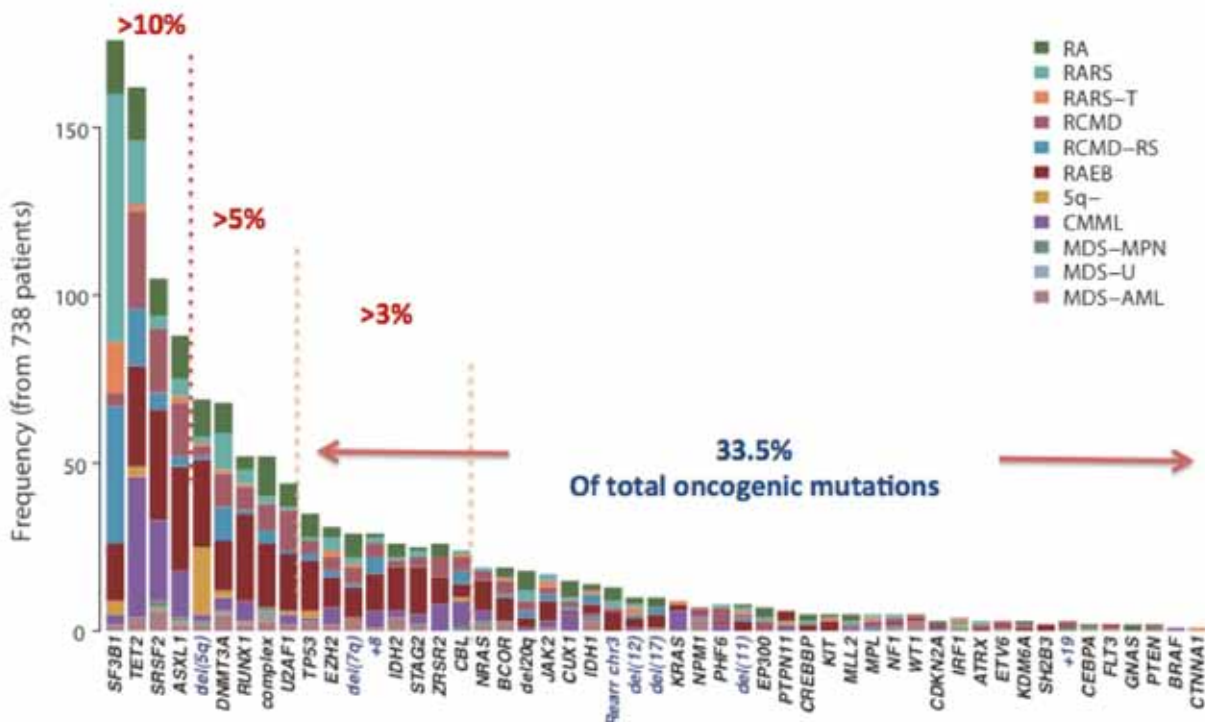
Figure 11. Rigosertib, une petite molécule qui cible le domaine Ras de RAF, bloquant les voies de transduction du signal Ras-RAF et inhibant les voies PI3-Kinase et polo-like Kinase.



Biologie moléculaire

Les techniques de séquençage développées récemment ont largement contribué à notre connaissance actuelle de la biologie moléculaire des SMD. Nous savons qu'il y a plus de 200 gènes mutés, que la plupart des mutations sont rares (<5%), que la majorité des patients sont porteurs d'au moins une mutation (en moyenne 3). Parmi les gènes les plus fréquemment mutés, on retrouve *TET2*, *SF3B1* et *ASXL1* chez >20% des patients, *SRSF2*, *DNMT3A* et *RUNX1* chez >10% d'entre eux (Figure 12) [43;44]. L'acquisition de mutations survient par étapes, les mutations affectant l'épissage de l'ARN et la méthylation de l'ADN survenant

Figure 12. Architecture génomique des SMD. Fréquence des mutations identifiées dans une cohorte de 738 patients (d'après Papaemmanuil, Blood 2013).

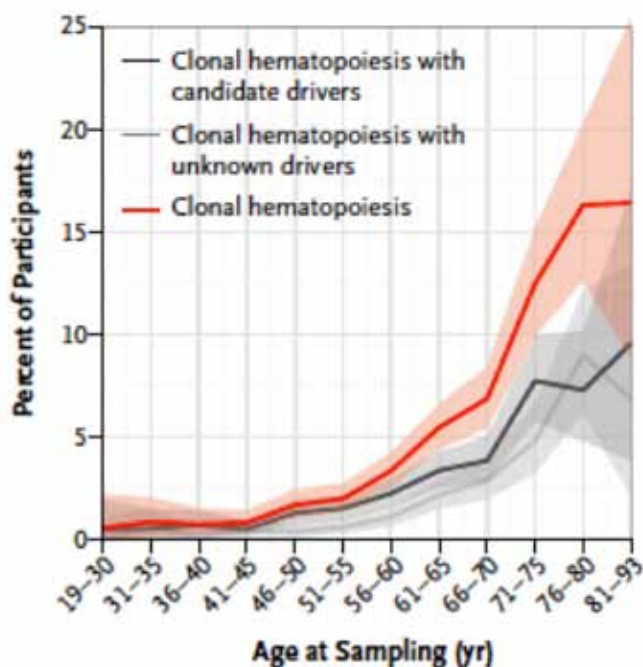


en premier lieu. Les mutations ont également un impact pronostique important, indépendamment des scores pronostiques habituellement utilisés (IPSS et IPSS-R), auxquels elles seront sans doute intégrées dans un avenir proche (score IPSS-Rm) [45].

Les mutations de *SF3B1* définissent une entité clinique distincte, caractérisée par la présence de sidéroblastes en anneau, une faible blastose médullaire et un pronostic plus favorable associé à une incidence relativement faible de progression en leucémie aiguë [46].

Le séquençage de l'ADN extrait du sang périphérique de plus de 10000 individus a également permis de mettre en évidence l'existence d'une hématopoïèse clonale avec présence de mutations somatiques chez plus de 10% des personnes de plus de 65 ans, alors qu'elle est rare en dessous de 50 ans. Certains gènes comme *DNMT3A*, *ASXL1* et *TET2*, mutés dans certaines hémopathies malignes, sont également mutés chez des individus apparemment sains, une situation associée à un risque élevé de développer un cancer hématologique (Figure 13) [47].

Figure 13. Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé. Analyse des mutations somatiques de 17182 individus sains identifiant une incidence faible en dessous de 40 ans, et une augmentation significative avec l'âge. La présence de mutations est associée à un risque accru de cancers hématologiques (selon Jaiswal, NEJM 2014).



Nouvelles classification OMS des SMD

Une révision de la classification actuelle datant de 2008 est attendue en 2016 [48]. Cette nouvelle «classification incorporera les découvertes faites récemment dans le domaine des SMD, en tenant compte de la signification pronostique des mutations, en révisant les critères diagnostiques des entités avec sidéroblastes en anneau en se basant sur la présence de mutations de *SF3B1*, en élargissant les critères diagnostiques des entités « SMD 5q » (en acceptant en plus de la délétion q la présence d'une seconde anomalie cytogénétique à l'exception de la monosomie 7), en créant la nouvelle entité des «néoplasmes myéloïdes avec prédisposition génétique' (présence des mutations *RUNX1*, *GATA2*,...), en reclassifiant la plupart des cas d'érythro-leucémies. La nouvelle classification abandonnera aussi les termes « d'anémie ou cytopénie réfractaire » au profit du terme « myélodysplasie ».

Cette nouvelle classification maintiendra un seuil de 10% pour définir une lignée cellulaire comme étant dysplasique, recommandera de poursuivre le comptage des blastes sur étalement médullaire et s'appuiera sur une définition plus détaillée de la dysplasie. La cytogénétique gardera toute son importance puisqu'un caryotype anormal sous-tend une clonalité et que certaines anomalies sont retenues comme diagnostiques dans certaines situations où la morphologie ne permet pas d'affirmer le diagnostic de SMD. Par contre, la détection de mutations ne sera pas considérée comme preuve de clonalité puisque ces dernières peuvent aussi survenir chez des individus sains. La cytométrie en flux sera recommandée mais non requise dans le bilan d'un SMD.

Conclusion

Il n'y a aucune nouvelle drogue approuvée pour traitement des SMD depuis 10 ans. Cependant, la meilleure connaissance de la biologie moléculaire de ces pathologies nous permet d'espérer, au-delà de l'aide au diagnostic et à la stratification du risque, d'avoir accès à des thérapies ciblées dans un avenir relativement proche.

Références

- 1 Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, *et al.* Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232-240.
- 2 Gailani D. Future prospects for contact factors as therapeutic targets. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:52-59.
- 3 Key NS. Epidemiologic and clinical data linking factors XI and XII to thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:66-70.
- 4 van Montfoort ML, Meijers JC. Recent insights into the role of the contact pathway in thrombo-inflammatory disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:60-65.
- 5 Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
- 6 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, *et al.* Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.
- 7 Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1287-1297.
- 8 Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, *et al.* Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014;12:1788-1800.
- 9 Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, *et al.* Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123:317-325.
- 10 Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, *et al.* Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119:3031-3037.
- 11 Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015.
- 12 Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2015.
- 13 Winge S, Yderland L, Kannicht C, Hermans P, Adema S, Schmidt T, *et al.* Development, upscaling and validation of the purification process for human-cl rhFVIII (Nuwiq(R)), a new generation recombinant factor VIII produced in a human cell-line. *Protein Expr Purif* 2015;115:165-175.
- 14 Lissitchkov T, Hampton K, von DM, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, *et al.* Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia* 2015.
- 15 Monahan PE. Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:33-40.
- 16 Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, *et al.* A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2015.
- 17 Shima M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X. *Rinsho Ketsueki* 2015;56:623-631.
- 18 Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, *et al.* Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost* 2014;12:206-213.
- 19 Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, *et al.* An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* 2015;21:492-497.
- 20 Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, *et al.* Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
- 21 Zugmaier G, Gokbuget N, Klingler M, Viardot A, Stelljes M, Neumann S, *et al.* Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015;126:2578-2584.
- 22 Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, *et al.* Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.
- 23 Gökbuget N. DHBMeal: Long-Term Outcomes after Blinatumomab Treatment: Follow-up of a Phase 2 Study in Patients (Pts) with Minimal Residual Disease (MRD) Positive B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ; 2015.
- 24 Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev* 2015.
- 25 Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-733.
- 26 Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509-1518.
- 27 Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-1517.
- 28 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, *et al.* T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517-528.
- 29 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, *et al.* Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- 30 Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, *et al.* Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
- 31 Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425-2437.
- 32 Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, *et al.* Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015.
- 33 Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De PL, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, *et al.* Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015;126:1921-1924.

- 34 van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. *Blood* 2012;120:2376-2389.
- 35 Moreau P, Hulin C, Macro M, *et al.* Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. *Blood* 2015; 126(23): 393.
- 36 Attal M, Lauwers Cances V, Hulin C, *et al.* Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 2015; 126(23): 391.
- 37 Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, *et al.* Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917.
- 38 Avet-Loiseau H, Fonseca A, Siegel D, *et al.*: Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: subgroup analysis from the phase 3 study Aspire (NCT01080391). *Blood* 2015; 126 (23): 730.
- 39 Moreau P, Masszi T, Grzasko N, *et al.* Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI) in combination with lenalidomide and dexamethasone (Ird) significantly extends progression-free survival for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase III Tourmaline-MM1 study (NCT01564537). *Blood* 2015; 126 (23): 727.
- 40 Giagounidis A, Platzbecker U, Germing U, *et al.* Luspatercept treatment leads to long term increases in hemoglobin and reductions in transfusion burden in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS): preliminary results from the Phase 2 PACE-MDS extension study. *Blood* 2015, 126 (23): 92.
- 41 Borthakur G, Foran JM, Wang ES, *et al.* A Phase 1b study of Birinopant in combination with 5-Azacytidine in patients with myelodysplastic syndrome who are naive, refractory or have relapsed to 5-Azacytidine. *Blood* 2015; 126 (23): 93.
- 42 Navada SC, Silvermann LR, Hearn KP, *et al.* A phase 2 study of the combination of oral rigosertib and azacytidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015, 126 (23): 910.
- 43 Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van LP, Y *et al.* Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-3627.
- 44 Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, *et al.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-247.
- 45 Bejar R, Papaemmanuil E, Haferkatch T, *et al.* Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: analysis of combined datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood* 2015; 126 (23): 907.
- 46 Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, *et al.* SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126:233-241.
- 47 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;371:2488-2498.
- 48 Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's where in the new WHO and why. *Blood* 2015; 126 (23): 77362A.