

AIH

Association
des Internes
en Hématologie

Avril 2025 **N°03**

Sang
La revue des Internes
en Hématologie

LE LIEN ENTRE LA CLINIQUE ET L'ANATOMOPATHOLOGIE

LE LYMPHOME CÉRÉBRAL PRIMITIF

Point de vue du Dr URSU de l'hôpital Saint-Louis

LEUCÉMIE AIGUË

La leucémie à cellules dendritiques
plasmacytoïdes

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le support nutritionnel des patients allogreffés



aihemato.com

ÉDITO



Dr Alexandre IAT

Docteur Junior en hématologie clinique au CHU de Nice
Rédacteur en chef

Bien conscients que l'activité d'hématologie clinique est dépendante des résultats apportés par la biologie et l'anatomopathologie, il nous tient à cœur d'enrichir les connexions entre nos spécialités. Dans cet objectif, nous accueillons dans ce nouveau numéro un article dédié au lien entre la clinique et l'anatomopathologie.

Cette année encore nous mettons à l'honneur le travail des internes avec les résumés des travaux des lauréats du prix de thèse de l'AIH et d'une présentation en congrès.

La prise en charge globale du patient étant au centre de nos préoccupations, nous avons choisi de présenter dans ce nouveau numéro un article portant sur la nutrition du patient allogreffé.

Soucieux de participer à la formation continue des internes, nous vous proposons dans cette édition un focus sur le lymphome, avec une interview d'expert portant sur le lymphome cérébral primitif et une revue de la littérature sur le lymphome B de haut grade double et triple hit.

Afin d'apporter une aide aux internes dans la prise en charge des complications associées aux hémopathies nous proposons une fiche de prise en charge du syndrome d'hyperviscosité et une mise à jour du livret des internes sur la gestion des effets indésirables associés aux immunothérapies.

Enfin, dans l'objectif de maintenir une transversalité entre la clinique et les données fondamentales du laboratoire, nous vous proposons d'entrer dans l'univers de la régulation épigénétique du syndrome myélodysplasique de haut risque.

Nous sommes très heureux de vous présenter ce nouveau numéro qui est le fruit du travail et de la cohésion des internes en hématologie à travers toute la France. Nous bénéficions également de la bienveillance et de la relecture de seniors en hématologie et en anatomopathologie que nous remercions chaleureusement.

Au nom de toute l'équipe de l'AIH, nous vous souhaitons une très bonne lecture.

SOMMAIRE

- 06 PRIX DE THÈSE DE L'AIH**
- 10 PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS**
 - › Mécanismes de résistance aux immunothérapies dans le myélome multiple
- 12 INTERVIEW D'EXPERT**
 - › Le lymphome cérébral primitif
- 15 REVUE DE LA LITTÉRATURE**
 - › Plongée dans l'univers des lymphomes dits double-hit et triple-hit
 - › La leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes :
À propos d'une hémopathie rare et sous-diagnostiquée
 - › Support nutritionnel des patients allogreffés
- 35 LIEN ENTRE LA CLINIQUE ET L'ANATOMOPATHOLOGIE**
 - › Diagnostiquer des lymphomes : un travail de fine lame !
- 41 RECHERCHE CLINIQUE**
 - › L'ibrutinib en première ligne du traitement du lymphome à cellules du manteau des moins de 65 ans : un avenir prometteur
 - › Le Blinatumomab dans la LAL-B MRD négative de l'adulte
- 49 FOCUS CLINIQUE**
 - › Syndrome d'hyperviscosité (SHV)
- 51 RECHERCHE FONDAMENTALE**
 - › Profil de méthylation de l'ADN dans les syndromes myélodysplasiques et réponse clinique à l'Azacitidine : une étude rétrospective multicentrique
- 55 MISES À JOUR DU LIVRET DES INTERNES**
 - › Toxicité des CAR-T cells et des anticorps bi-spécifiques

Directeur de publication : Raphaël LIÉVIN

Rédacteurs en chef : Alexandre IAT

Relecture lymphoïde : Elise BANDET

Régie publicitaire : Réseau Pro Santé

M. TABTAB Kamel, Directeur
14, Rue Commines - 75003 Paris
Tél. : 01 53 09 90 05

Email : contact@reseauprosante.fr

Web : www.reseauprosante.fr

Maquette & Mise en page

We Atipik - www.weatipik.com

Photo couverture : Merci à la Docteure Sarah BELLAL et à la Professeure Marie-Christine COPIN du Département de Pathologie tissulaire et cellulaire CHU d'Angers pour l'iconographie de la première page de couverture.

Crédit photos : 123RF, AIH

ISSN : 3038-1665

Fabrication et impression en UE.

Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES SECONDAIRES CHEZ LES PATIENTS LONG RÉPONDEURS APRÈS UN TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS ANTI-CD19 POUR UN LYMPHOME



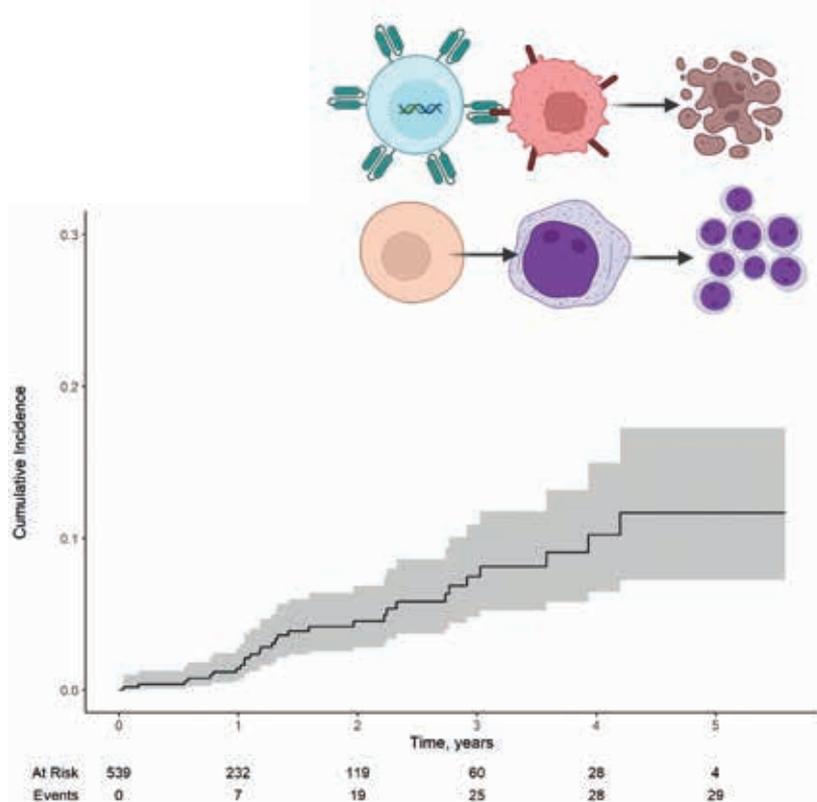
Dr Nicolas GAZEAU

CCA, Service d'allogreffe et de thérapie cellulaire au CHU de Lille

Les néoplasies myéloïdes secondaires reliées au traitement (Therapy-related myeloid neoplasms ou t-MN), comprenant les syndromes myélodysplasiques (t-SMD) et les leucémies aiguës myéloïdes (t-LAM), ont émergé comme des complications tardives significatives après la thérapie par cellules CAR-T. Nous avons rétrospectivement analysé 539 patients atteints de lymphome B traités par thérapie CAR-T anti-CD19 (axi-cel, tisa-cel, liso-cel ou brexu-cel) dans quatre centres français (Lyon, Lille, St-Etienne et Caen). Les incidences cumulées des t-MN ont été estimées en traitant la rechute ou le décès comme des risques compétitifs. Des analyses univariées et ajustées par score de propension (Propensity score matching ou PSM) ont été réalisées pour évaluer les facteurs de risque, en tenant compte de l'âge et du nombre de traitements antérieurs comme covariables. Après un suivi médian de 25 mois, l'incidence cumulée des t-MN était de 4,5 % à 2 ans (95% CI, 2,8 - 6,9), et l'incidence projetée à 4 ans de 10 % (95% CI, 6,4 - 15). Les t-MN étaient principalement des t-SMD (64,3 %) et

des t-LAM (35,7 %) avec des risques cytogénétiques élevés. La survie globale médiane après le diagnostic de t-MN était de 4,5 mois. Après analyse univariée, un âge avancé (HR 1,04 ; $p < 0,01$), un volume globulaire moyen (VGM) élevé (HR 1,10 ; $p < 0,01$) et un grade ICANS élevé (HR 1,33 ; $p = 0,04$) étaient associés à un risque accru de t-MN. Après ajustement par PSM, le VGM et le grade ICANS restaient des facteurs de risque significatifs. Les CAR-T avec comme domaines de co-stimulation le CD28 (axi-cel et brexu-cel) montraient une tendance vers un risque accru de t-MN (HR 2,15 ; $p = 0,09$) sans atteindre le seuil de significativité. Une analyse NGS

rétrospective a révélé que 85,7 % des cas de t-MN présentaient des mutations préexistantes avant l'infusion de CAR-T, principalement TP53 (50 %). Cette étude met en évidence les t-MN comme une complication tardive grave du traitement CAR-T cell anti-CD19. Le VGM avant lymphodéplétion et le grade ICANS ont été identifiés comme des facteurs de risque majeurs. La sélection clonale, en particulier des clones mutés TP53, pourrait être à l'origine du développement des t-MN. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle des produits CAR-T et des cytokines dans la pathogenèse des t-MN.



Incidence des t-MN avec le décès et la rechute traités comme des risques compétitifs

SOINS MÉDICAUX EN FIN DE VIE DES PATIENTS DÉCÉDÉS APRÈS UNE ALLOGREFFE POUR UNE LEUCÉMIE AIGUË ÉVOLUTIVE : UNE ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE



D' Loïc BAUSCHERT

CCA en unité de soins palliatifs
au CHU de Nancy

Pour les patients atteints de leucémies aiguës non contrôlées malgré les traitements standards, l'allogreffe constitue aujourd'hui le meilleur espoir de rémission, voire de guérison. Ce traitement est toutefois controversé pour ces patients, qui n'obtiennent une survie prolongée que dans une minorité de cas¹. Pourtant, les conditions de fin de vie des patients, nombreux, qui décèdent à l'issue de cette procédure, restent mal connues.

Objectif

Notre étude a pour objectif de décrire la trajectoire de fin de vie de ces patients, notamment en termes d'intensité des soins médicaux reçus durant cette période, et d'identifier les facteurs qui pourraient l'influencer.

Matériel et méthode

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et monocentrique au CHU de Lille, incluant les patients allogreffés pour une leucémie aiguë évolutive, entre 2010 et 2020.

Résultats

Sur cette période, 92 patients ont reçu une allogreffe dans cette indication (80 LAM et 12 LAL). Soixante-dix-huit sont décédés sur la période de suivi (84.8 %), avec une médiane de survie de 6.3 mois et une probabilité de survie globale à 2 ans de 29.4 %. Cinquante-neuf pourcents des décès (n=46) étaient secondaires à une rechute de la leucémie. Sur les 78 patients décédés, 86.5 %

sont décédés en milieu hospitalier et 39.2 % en service de réanimation ; 32 % ont reçu une ventilation invasive dans leurs derniers jours de vie ; et 28.2 % ont été hospitalisés continuellement entre la greffe et la survenue de leur décès. Le recours à une équipe de soins palliatifs était documenté pour 21.8 % des patients décédés et 2.7 % des décès (n=2) sont survenus en unité

de soins palliatifs. La cause du décès était le principal facteur associé à ces indicateurs, qui étaient tous plus défavorables pour les patients décédés en dehors d'une rechute. Les facteurs cliniques pré-allogreffe (type de LA, âge, score OMS ou traitements préalables à l'allogreffe) n'avaient pas d'impact significatif.

Discussion

Dans notre population, nous avons retrouvé des indicateurs d'intensité des soins médicaux en fin de vie similaires aux données de la littérature

en post-allogreffe quelle que soit l'indication^{2,3}. Les grandes différences sur ces indicateurs selon la cause du décès illustrent la dif-

ficulté qu'il y a à penser, et à anticiper, le fait de « mourir guéri », ce qui est par ailleurs décrit dans le domaine des sciences humaines⁴.

Conclusion

Notre étude souligne le besoin de renforcer les processus d'anticipation des soins futurs, et plus largement les discussions sur les objectifs de soin tout au long du parcours d'allogreffe, dans le cas des patients recevant ce traitement pour une LA évolutive, dont le pronostic reste défavorable. Une vigilance particulière pourrait être portée à l'anticipation des trajectoires de fin de vie sans rechute de la leucémie.

Paramètres	Décès en hospitalisation			Décès en réanimation			Ventilation invasive en fin de vie			Contact avec une équipe spécialisée de SP		
	n (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p	N (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p
Cause du décès												
Rechute	33/43 (76.7%)	1	<0.01	5/43 (11.6%)	1	<0.01	5/43 (11.6%)	1	<0.01	17/47 (36.2%)	1	<0.01
Non lié à la rechute	31/31 (100%)	-		24/31 (77.4%)	26.06 [7.8 ; 87.5]		20/31 (64.5%)	15.3 [4.9 ; 48]		1/31 (3.2%)	0.06 [0.01 ; 0.3]	
Décès précoce (<J100)												
Non	35/43 (81.4%)	1	0.18	10/43 (23.3%)	1	<0.01	8/43 (18.6%)	1	<0.01	16/45 (35.6%)	1	<0.01
Oui	29/31 (93.5%)	3.31 [0.7 ; 14.7]		19/31 (61.3%)	5.23 [1.9 ; 14.1]		17/31 (54.8%)	4.91 [1.8 ; 13.4]		2/33 (6.1%)	0.12 [0.03 ; 0.5]	
Type de LA												
LAL	9/12 (75%)	1	0.35	5/12 (41.7%)	1	0.9	4/12 (33.3%)	1	0.82	5/12 (41.7%)	1	0.13
LAM	55/62 (88.7%)	2.62 [0.6 ; 11.1]		24/62 (38.7%)	0.88 [0.3 ; 3]		21/62 (33.9%)	0.93 [0.3 ; 3.3]		13/66 (19.7%)	0.34 [0.1 ; 1.2]	
Age												
< 60 ans	33/39 (84.6%)	1	0.74	16/39 (41%)	1	0.73	12/39 (30.7%)	1	0.69	8/40 (20%)	1	0.51
≥ 60 ans	31/35 (88.6%)	1.41 [0.4 ; 5.2]		13/35 (37.1%)	0.85 [0.3 ; 2.1]		13/35 (37.1%)	1.21 [0.5 ; 3.1]		10/38 (26.3%)	1.43 [0.5 ; 4]	
Score OMS												
0-1	55/65 (84.6%)	1	0.59	23/65 (35.4%)	1	0.25	19/65 (29.2%)	1	0.1	17/69 (24.6%)	1	0.72
≥ 2	8/8 (100%)	-		5/8 (62.5%)	3.04 [0.7 ; 12.7]		5/8 (62.5%)	4.39 [1 ; 18.5]		1/8 (12.5%)	0.44 [0.1 ; 2.7]	
Traitements préalables												
1-2	46/51 (90.2%)	1	0.24	20/51 (39.2%)	1	0.86	19/54 (35.2%)	1	0.21	10/54 (18.5%)	1	0.13
≥ 3	15/19 (79%)	0.41 [0.1 ; 1.6]		7/19 (36.8%)	0.9 [0.3 ; 2.6]		4/19 (21.1%)	0.46 [0.1 ; 1.5]		7/20 (35%)	2.4 [0.8 ; 7.2]	

Références

- Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 10 août 2010;28(23):3730-8.
- Johnston EE, Muffy L, Alvarez E, Saynina O, Sanders LM, Bhatia S, et al. End-of-Life Care Intensity in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Population-Level Analysis. *J Clin Oncol.* 20 oct 2018;36(30):3023-30.
- Busemann C, Jülich A, Buchhold B, Schmidt V, Schneidewind L, Pink D, et al. Clinical course and end-of-life care in patients who have died after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(10):2067-76.
- Polomeni A. « Mourir guéri » : « l'impensable » de la mort dans le cadre de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Psycho Oncologie.* 1 mars 2016;10(1):51-6.

ÉVALUATION DES BESOINS TRANSFUSIONNELS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR CAR-T CELLS POUR UN LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B



D^r Samuel VIC

CCA en hématologie clinique
au CHU de Rennes



Les CAR-T cells anti-CD19 ont été approuvés pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LBCL) en rechute ou réfractaire. Les cytopénies représentent l'effet secondaire le plus fréquent après un traitement par CAR-T cells. Le support transfusionnel est un marqueur des cytopénies sévères. Il impacte directement la qualité de vie des patients et présente des toxicités spécifiques telles que la surcharge martiale ou volémique. Les transfusions sont également connues pour affecter l'immunité par des phénomènes appelés *transfusion-related immunomodulation* (TRIM), et pourraient donc impacter l'efficacité des CAR-T cells. Nous avons analysé les données de 671 patients inclus dans le registre national DESCAR-T, traités par CAR-T cells anti-CD19 commerciaux pour un LBCL, et pour qui les données transfusionnelles

exhaustives ont été collectés dans la base de données de l'Établissement Français du Sang. Au total, 401 (59.8 %) et 378 (56.3 %) patients ont reçu au moins une transfusion dans les 6 mois précédant et suivant l'injection des CAR-T, respectivement. Le nombre de patients transfusés et le nombre moyen de produits transfusés augmentaient progressivement pendant la période des 6 mois pré-CAR, atteignaient un pic pendant le premier mois post-CAR (phase précoce) et diminuaient ensuite au cours du temps. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de transfusion à la phase précoce étaient un âge > 60 ans, un ECOG PS \geq 2, un traitement par axi-cel (vs tisa-cel), les transfusions pré-CAR et un score CAR-HEMATOTOX \geq 2. Les facteurs prédictifs de transfusion retardée (après le premier mois et jusqu'au 6^{ème} mois) étaient

les transfusions pré-CAR, le score CAR-HEMATOTOX \geq 2, un ICANS \geq 3 (seulement pour les transfusions de globules rouges) et l'utilisation du tocilizumab (seulement pour les transfusions de plaquettes). Nous n'avons pas trouvé d'association entre les transfusions et le taux de réponse. Cependant, les transfusions précoces (globules rouges et plaquettes) étaient associées à une survie sans progression (PFS) et une survie globale (OS) plus courtes. Les transfusions tardives en plaquettes étaient associées à une PFS et une OS plus courtes alors que les transfusions retardées en globules rouges n'impactaient ni la PFS ni l'OS. La mortalité liée au lymphome et la mortalité non liée à la rechute étaient toutes les deux augmentées dans la population transfusée.

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX IMMUNOTHÉRAPIES DANS LE MYÉLOME MULTIPLE



Sarah CAYLA
Interne en Hématologie
clinique, actuellement en
MD à l'Institut Imagine



Malgré les résultats très enthousiasmant des CAR T-cells (ide-cel, cilta-cel)^{1,2} et anticorps bispécifiques (BsAbs) (teclistamab, elranatamab, talquetamab)^{3,4,5} dans le myélome multiple en rechute réfractaire, la rechute de la maladie est inéluctable à l'heure actuelle. Ainsi, il est très important aujourd'hui d'axer nos recherches sur la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la rechute, et souvent aussi la résistance aux immunothérapies.

Les CAR-T cells et bispécifiques eux-mêmes

Une étude ancillaire de KARMMA a constaté que les patients ayant eu la réponse la plus longue à ide-cel, supérieure ou égale à 18 mois, étaient ceux avec l'expansion initiale d'ide-cel la plus forte dans le sang et dans la moelle⁶. Il semblerait que pour une bonne expansion initiale du CAR T-cell, la composition du produit de leukaphérèse joue un rôle central. En effet, les longs répondeurs avaient significativement plus de lymphocytes T de phénotype naïf et central mémoire, réputés avoir une meilleure capacité de prolifération et moindre prédisposition à l'exhaustion, et moins de lymphocytes T sénescents. Le ratio CD4/CD8 semble également être un critère d'importance, les lymphocytes T CD4 permettant « d'optimiser » les T CD8 grâce à un effet synergique

sur leur prolifération, survie, et cytotoxicité. Dans une étude de CAR anti-BCMA, un ratio CD4/CD8 élevé était associé à une profondeur de réponse et une expansion du CAR augmentées⁷.

Alors comment obtenir un produit de leukaphérèse riche en LyT naïfs et centraux mémoire, et avec un ratio CD4/CD8 élevé ? Une leukaphérèse précoce dans l'histoire de la maladie permettrait de satisfaire cette exigence, comme présenté dans une étude comparant les produits de leukaphérèse obtenus en post-induction versus en rechute réfractaire, sur les critères exposés précédemment⁸.

La même problématique se pose pour la réponse aux BsAbs, qui repose sur les lymphocytes T endo-

gènes du patient. En effet, les patients répondeurs aux BsAbs sont ceux ayant obtenu la plus forte expansion clonale T en réponse à l'administration du médicament selon un article paru en 2023⁹. Dans cette étude, il apparaît que les LT CD8 effecteurs CX3CR1 sont les sous-groupes de lymphocytes T responsables de l'expansion clonale. Et en effet, les patients répondeurs aux BsAbs se trouvaient avoir une proportion plus importante de LT CD8 CX3CR1 avant l'administration du bispécifique, tandis que chez les non répondeurs on retrouvait une abondance de LT CD8 de phénotype « exhausted ». Ainsi, le paysage lymphocytaire T préexistant est déterminant dans la réponse aux BsAbs.

Le plasmocyte tumoral

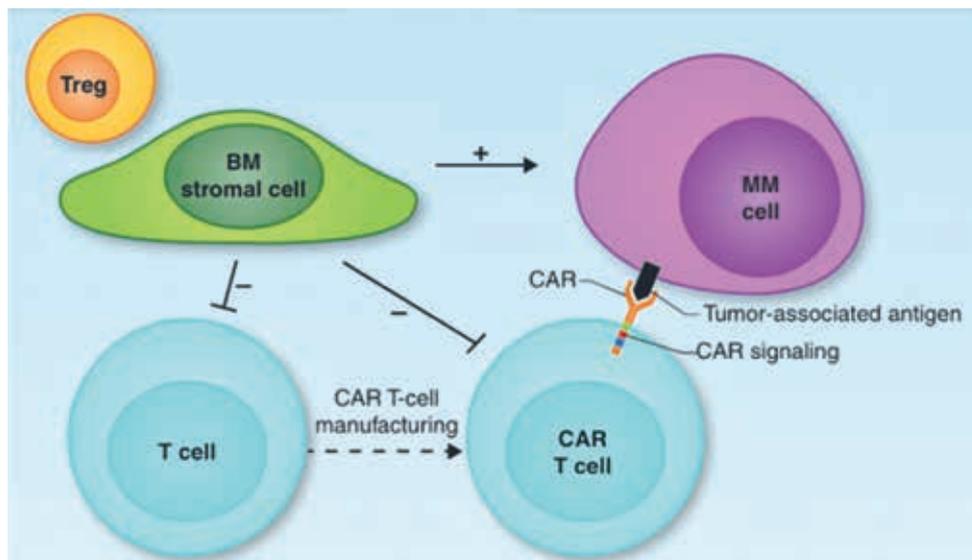
Le premier mécanisme de résistance à avoir été décrit est la perte biallélique du BCMA, présentée dans diverses études de petits effectifs sous CAR T et BsAbs anti-BCMA. Souvent il s'agit de l'évolution d'un sous-clone porteur d'une perte monoallélique de BCMA qui, sous pression thérapeutique, perd le 2^e allèle pour devenir le clone majoritaire à la rechute¹⁰.

Ensuite, ont été décrites des mutations sur le domaine extracellulaire du BCMA survenues sous BsAbs, constituant des rechutes avec BCMA de surface toujours détectables. Il semblerait qu'une même mutation de BCMA affecte de manière hétérogène la liaison de différents BsAbs anti-BCMA¹¹.

Le GPRC5D, autre cible des CAR T-cells et BsAbs, peut aussi être

sujet à une perte biallélique par divers mécanismes (mutations, délétions) survenant sous CAR T ou sous BsAbs^{12,13}.

En fait, il semblerait que des délétions hétérozygotes préexistantes des cibles d'immunothérapies soient fréquentes, et que sous pression thérapeutique un 2^e hit peut survenir pour aboutir à la perte complète de l'antigène¹⁴.



Le microenvironnement tumoral

Il se compose des cellules stromales, des cellules immunosuppressives myéloïdes et lymphoïdes, et de chimiokines/cytokines immunosuppressives. La lymphodéplétion joue un rôle majeur dans la préparation du microenvironnement à l'accueil du CAR-T, en partie grâce à la création d'un environnement cytokinique favorable à leur greffe, prolifération et persistance¹⁵.

Il est important de comprendre que le myélome est une maladie qui présente une forte hétérogénéité à la fois clonale et spatiale,

exposée dans une étude analysant les moelles osseuses de patients en différents sites : chez un même patient, en fonction du site de prélèvement on ne retrouvait pas les mêmes sous-clones, ni la même composition de microenvironnement tumoral¹⁶. Il s'avère que certaines régions sont très riches en lymphocytes T, alors que d'autres régions en semblent complètement dépourvues. Alors que toutes ces thérapies reposent sur la cytotoxicité des lymphocytes T, on ne connaît encore que peu de choses de l'in-

filtration lymphocytaire T dans les lésions myélomateuses. Ainsi, on comprend aisément que si certaines régions sont dépourvues de lymphocytes T, ou protégées par un microenvironnement fortement immunosuppresseur, elles échapperont à l'immunothérapie pour fait le lit de la prochaine rechute.

Références

- Rodriguez-Otero et al, NEJM 2023
- San Miguel et al, NEJM 2023
- Moreau et al, NEJM 2022
- Lesokhin et al, Nature Medicine 2023
- Chari et al, NEJM
- Lin et al, Nat Med 2023
- Cohen et al, J Clin Invest 2019
- Dancy et al, Blood 2018
- Friedrich et al, Cancer Cell 2023
- Da Via et al, Nat Met 2021
- Lee et al, Nat Med 2023
- Mi et al, NEJM 2023
- Lee et al, Nat Med 2023
- Truger et al, Blood Adv 2021
- Hirayama et al, Blood 2019
- John et al, Nat Comm 2023

LE LYMPHOME CÉRÉBRAL PRIMITIF



Dr Renata URSU
Neuro-oncologue à l'hôpital Saint-Louis

Interview réalisée par
Lucie LAEMMEL
Interne en hématologie clinique
au CHU de Bordeaux

Le lymphome cérébral primitif, également appelé lymphome primitif du système nerveux central, est une maladie rare nécessitant une prise en charge collaborative entre hématologues et neurologues. Dans le but d'optimiser la gestion de ces patients et de soutenir la recherche, le réseau expert LOC (Lymphomes Oculo-Cérébraux) a été fondé en 2011. Ce réseau comprend un centre expert national en Île-de-France ainsi qu'une vingtaine de centres experts régionaux à travers le pays. Une RCP nationale est organisée de façon bimensuelle, un mardi sur deux. Aujourd'hui, nous avons le plaisir d'interviewer le Dr Renata URSU, neuro-oncologue à l'hôpital Saint-Louis de Paris et membre active du réseau LOC.

Lucie Laemmel.- Quelle est l'épidémiologie du lymphome cérébral primitif (LCP) et quels sont les symptômes cliniques devant faire évoquer le diagnostic ?

Dr Renata URSU.- Les LCP sont des formes rares de lymphomes non hodgkiniens (LNH), représentant 2 à 4 % des LNH et 10 à 15 % des lymphomes extranodaux. C'est une pathologie touchant principalement les sujets âgés, l'âge médian au diagnostic étant de 60 ans. Le seul facteur de risque formellement identifié est l'immunodépression, notamment chez les patients transplantés d'organe EBV séronégatifs. À noter

que l'incidence augmente également chez les immunocompétents. Les populations d'Asie du Pacifique semblent également plus à risque.

Cette néoplasie est confinée au cerveau, aux yeux, aux nerfs crâniens, aux leptoméninges et à la moelle épinière. Les symptômes principaux sont neurologiques et variables selon la localisation. Le symptôme le plus fréquemment retrouvé sont

les céphalées persistantes et différentes des céphalées habituelles. S'en suivent les troubles cognitifs et de la mémoire, comportementaux, de langage, visuels. Un déficit moteur et/ou sensitif peut également être observé, selon l'atteinte. Les crises épileptiques sont fréquentes, notamment les crises partielles. En cas d'apparition de tout symptôme neurologique, une imagerie cérébrale s'impose.

L. L.- Quelles sont les principales différences biologiques entre le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome cérébral primitif ?

Dr R. U.- Il faut noter que l'analyse du liquide céphalo-rachidien et des cellules tumorales est moins aisée que sur une biopsie ganglionnaire. L'immunophénotypage des deux maladies est le même. L'IL10 reste

un marqueur incontournable, avec une sensibilité de 100 %, dont l'interprétation peut parfois être délicate. La mutation L265P MYD88 est également très sensible, présente dans 80 % des cas de LCP.

Il existe une différence chez le patient immunodéprimé : en cas de LCP EBV induit, on retrouve une sur-expression de TNFalpha, CD68, PDL1 et TIM3 et absence de mutation MYD88.

L. L.- Selon les recommandations du LOC, le traitement de première ligne du sujet fit repose sur une polychimiothérapie à base d'Aracytine et de Méthotrexate haute dose. Les taux de réponses globale rapportés sont de 50 % avec une survie sans progression (SSP) de 10,5 mois. Existe-t-il des essais publiés ou en cours challengeant ces résultats ?

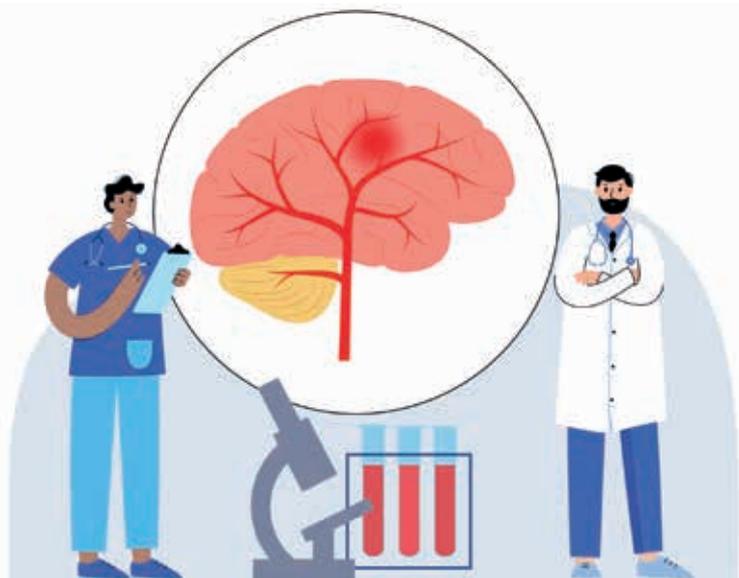
Dr R. U.- Plusieurs essais récents ont cherché à améliorer les résultats du traitement standard. L'essai MATRIX (IELSG-32) a confirmé l'intérêt de l'ajout du Rituximab à la polychimiothérapie standard. Ce protocole incluait 4 cycles de Méthotrexate haute dose, Cytarabine, Thiotepa et Rituximab, suivis d'une consolidation par autogreffe ou irradiation. Avec le Rituximab, les taux de réponse atteignaient 74 % versus 53 % sans Rituximab.

rence entre les deux essais repose sur l'ajout du Thiotepa dans MATRIX, qui améliore l'efficacité mais au prix d'une toxicité accrue.

Toutefois, l'ASCT reste réservée aux patients de moins de 65 ans (70 ans selon les centres), du fait de sa toxicité et de la nécessité d'une fonction organique optimale.

Plusieurs essais en cours cherchent encore à optimiser la prise en charge. L'essai LOC R01 (phase II en cours) compare RMPV-A + Lénalidomide versus RMPV-A + Ibrutinib, suivis d'une autogreffe dans les deux bras. L'essai SCHOLAR explore quant à lui l'ajout d'un inhibiteur de checkpoint à la polychimiothérapie suivie d'une autogreffe.

L'autogreffe de consolidation (ASCT) a également été évaluée et semble apporter un bénéfice notable, notamment lorsqu'elle est associée à des protocoles de conditionnement incluant le Thiotepa. L'essai PRECIS a ainsi montré que l'association Méthotrexate, Aracytine et autogreffe permettait d'atteindre un taux de réponse de 81,6 %, une SSP à 2 ans de 86 % et une SG à 2 ans de 86 %. L'essai MATRIX, quant à lui, rapportait des taux de réponse de 87 %, une SSP à 2 ans de 61 % et une SG à 2 ans de 69 %. La principale diffé-



L. L.- Les recommandations du LOC précisent qu'en cas de réponse complète ou partielle après chimiothérapie, la consolidation peut être réalisée par autogreffe ou radiothérapie. Dans quelles situations privilégier la radiothérapie par rapport à l'autogreffe ?

Dr R. U.- Historiquement, la radiothérapie *encephale in toto* a été utilisée pour améliorer la survie des patients. Cependant, les essais MATRIX et PRECIS ont démontré qu'elle ne conférait pas de bénéfice en termes de survie par rapport à l'autogreffe. De plus, ces études ont révélé une augmentation significative de la neurotoxicité, notamment chez les patients ayant reçu du méthotrexate, en raison de la synergie délétère entre ces deux traitements, ce qui peut mener à une

leucoencéphalopathie tardive. La neurotoxicité retardée, incluant les troubles cognitifs, touche environ 25 à 35 % des patients, avec un taux de mortalité atteignant jusqu'à 30 %. Ce risque est particulièrement élevé chez les patients de plus de 60 ans.

Ainsi, la radiothérapie n'est plus privilégiée dans la prise en charge des patients. Elle reste néanmoins une option dans des situations spécifiques : en cas de rechute, comme consolidation chez des patients

jeunes mais non éligibles à l'autogreffe, en présence de maladie résiduelle après chimiothérapie, ou encore comme traitement de transition avant une thérapie par cellules CAR-T.

Lorsqu'elle est utilisée, il est recommandé de privilégier une dose réduite (23,4 Gy) afin de limiter les effets toxiques, en particulier sur la fonction cognitive, et de la réserver aux patients de moins de 60 ans.

L.L.- À la rechute, comment se placent les molécules type Lénalidomide et Ibrutinib ?

Dr R. U.- À la rechute du LCP, les données montrent que ces molécules représentent des options thérapeutiques prometteuses, surtout chez des patients âgés ou unfit. Il existe dans les essais en cours beaucoup d'associations avec ces molécules. L'Ibrutinib présente un

intérêt particulier, étudié dans plusieurs essais notamment ceux du LOC. Il est notamment utilisé en traitement de bridge vers les CAR-T cells. Le Lénalidomide, un immunomodulateur, a son intérêt chez les patients en rechute, notamment associé aux CAR-T cells. Un essai

en préparation évaluera un IMiD (CA49-48) en monothérapie versus Ibrutinib seul, versus l'association CA49-48 + Ibrutinib, avec possibilité de cross-over, dans le traitement de deuxième ligne des LCP après échec du Méthotrexate.

L.L.- Quelle est la place des CAR-T cells dans le traitement des LCP ?

Dr R. U.- Les CAR-T cells prennent une place croissante dans le traitement des patients atteints de LCP en rechute ou réfractaires. Leur efficacité est bien démontrée dans les lymphomes systémiques, mais reste en cours d'évaluation dans les LCP.

La neurotoxicité a longtemps constitué un frein à l'inclusion des patients atteints de LCP dans les essais pivots.

Cependant, des données rétrospectives montrent des taux de réponse complète allant de 32 à 67 %. La neurotoxicité est présente avec des taux d'ICANS de 36 à 68 %, et d'ICANS sévère chez 29 % des patients. Toutefois, cette toxicité ne constitue pas un obstacle au développement des CAR-T cells dans cette indication. Leur place devra être mieux définie,

notamment dans les rechutes précoces après autogreffe.

Deux essais prospectifs sont en cours : - CAROLINE du Lysa, évaluant le Lisocel en première ligne de traitement du sujet non autogreffable.

- o Un PHRC en préparation : CAR-T versus autogreffe en première rechute chez les non autogreffés.

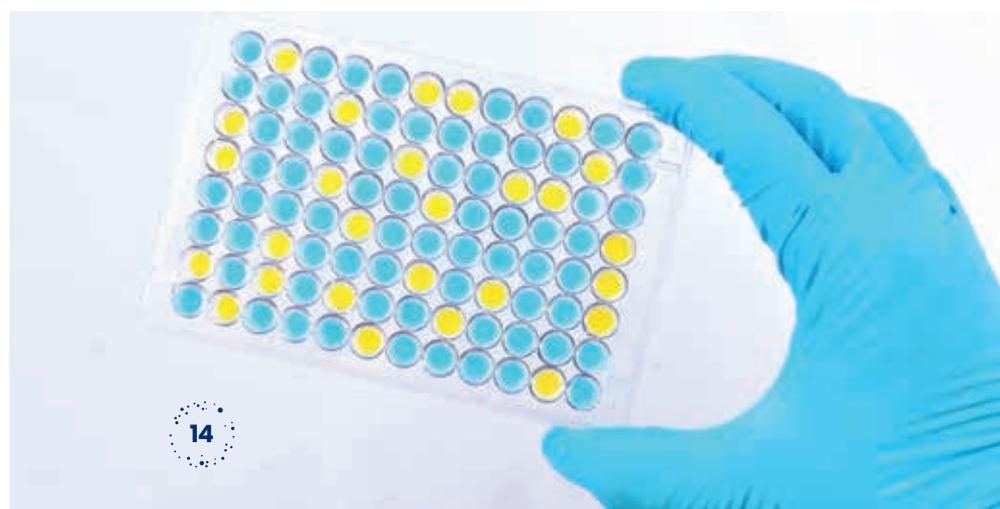
L.L.- Existe-t-il des données sur les anticorps bispécifiques ?

Dr R. U.- La barrière hémato-encéphalique (BHE) limite le passage des molécules de plus de 40 kDa, ce qui inclut la plupart des anticorps bispécifiques. À ce jour, il n'existe pas de preuve formelle de leur passage à travers la BHE, et leur dosage plasmatique reste complexe.

Les données cliniques sont encore limitées, avec seulement quelques cas publiés. Un essai du LYSA, EREVRI, est actuellement en cours. Il éva-

lue la combinaison Epcoritamab + Lénalidomide + Rituximab chez les patients atteints de LCP en rechute

ou réfractaires, et permettra d'évaluer l'intérêt des anticorps bispécifiques dans cette indication.



PLONGÉE DANS L'UNIVERS DES LYMPHOMES DITS DOUBLE-HIT ET TRIPLE-HIT



Ambre DENINIOLLE

Interne en Hématologie clinique des Antilles-Guyane, en exercice au CHU de Nantes

Avec la relecture des

Professeurs Benoit TESSOULIN et Thierry MOLINA

Les lymphomes B agressifs forment un groupe hétérogène d'entités, avec une grande diversité de présentation clinique, génétique et morphologique¹. Au fil du temps, les classifications se sont multipliées afin d'obtenir des groupes les plus homogènes possibles, et donc les traitements les plus adaptés.

Dès 1998, l'équipe de Kramer et al. suggérait l'impact défavorable des translocations *MYC/BCL2* +/- *BCL6* sur le pronostic¹. Cependant, il a fallu attendre 2016 pour que la classification de l'OMS (WHO) introduise cette nouvelle entité que sont les "high-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*

rearrangements" (HGBCL-DH/TH)². Les lymphomes triple hit (THL) impliquent des réarrangements dans trois gènes : *MYC*, *BCL2* et *BCL6*. Les lymphomes double hit (DHL) impliquaient initialement des réarrangements dans deux gènes, le plus souvent *MYC* et *BCL2* ou plus rarement *MYC* et *BCL6*³. Plus récem-

ment, en 2022, les HGBL/DLBCL avec réarrangement *MYC/BCL6* ont été séparés des lymphomes avec réarrangement de *MYC* et *BCL2* ou *MYC* et *BCL2* et *BCL6* par les différents groupes consensus d'anatomopathologie de l'ICC et de l'OMS.

Origines, différences et similitudes entre les lymphomes double hit et triple hit

Les lymphomes double-hit ont le plus souvent une signature épigénétique et immuno-phénotypique compatible avec une origine centro-germinative⁴. Les cellules B du centre germinatif sont des cellules B matures qui subissent des hypermutations somatiques des gènes des immunoglobulines^{4,5}.

Les lymphomes triple-hit, en plus des réarrangements *MYC* et *BCL2*, incluent des réarrangements de *BCL6*.

Les lymphomes DH-*BCL2* et THL sont similaires dans leur expression clinico-biologique, à savoir une évolution rapide, un taux de LDH élevé, une présentation extra-nodale plus fréquente, une mauvaise réponse

au traitement de première ligne et un risque plus élevé de rechute neuro-méningée^{1,6}.

À intensité de traitement similaire, il n'y a pas de différence pronostique entre DH/TH, renforçant l'idée d'une translocation « passagère » de *BCL6* qui ne grève pas l'évolution clinique⁷⁻⁹.

Un retour sur l'anatomopathologie

En 2008, pour caractériser les lymphomes B agressifs dont la distinction anatomopathologique entre DLBCL et lymphome de Burkitt (BL) restait complexe à déterminer, l'OMS

a introduit les "B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL" (BCLU)¹⁰.

Par la suite, les études sur l'impact défavorable d'un réarrangement *MYC* et *BCL2/BCL6* se sont accumulées avec la démocratisation de la méthode "Break-apart" FISH à partir

des années 2010. Elle a donc permis d'accumuler des études montrant l'impact défavorable des réarrangements *MYC* et *BCL2/BCL6*¹¹.

Les lymphomes de haut grade avec réarrangement de *MYC* et *BCL2 +/- BCL6* ont été identifiés comme très agressifs présentant des caractéristiques transcriptionnelles intermédiaires entre les DLBCL et

les lymphomes de Burkitt. Ils sont souvent associés à un pronostic défavorable avec une résistance aux traitements conventionnels^{12,13}. Enfin, en plus de leur réarrangements, ils possèdent des mutations récurrentes du gène *ID3* (Inhibitor of DNA Binding 3), une protéine jouant un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire. Elle inhibe les facteurs de transcription E-protéines,

empêchant ainsi la différenciation et favorisant la prolifération cellulaire. Sa mutation (perte de fonction) conduit à une prolifération cellulaire accrue et une résistance à l'apoptose¹⁴. Devant ces avancées, en 2016 la classification OMS a introduit une nouvelle catégorie les "high-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements"².

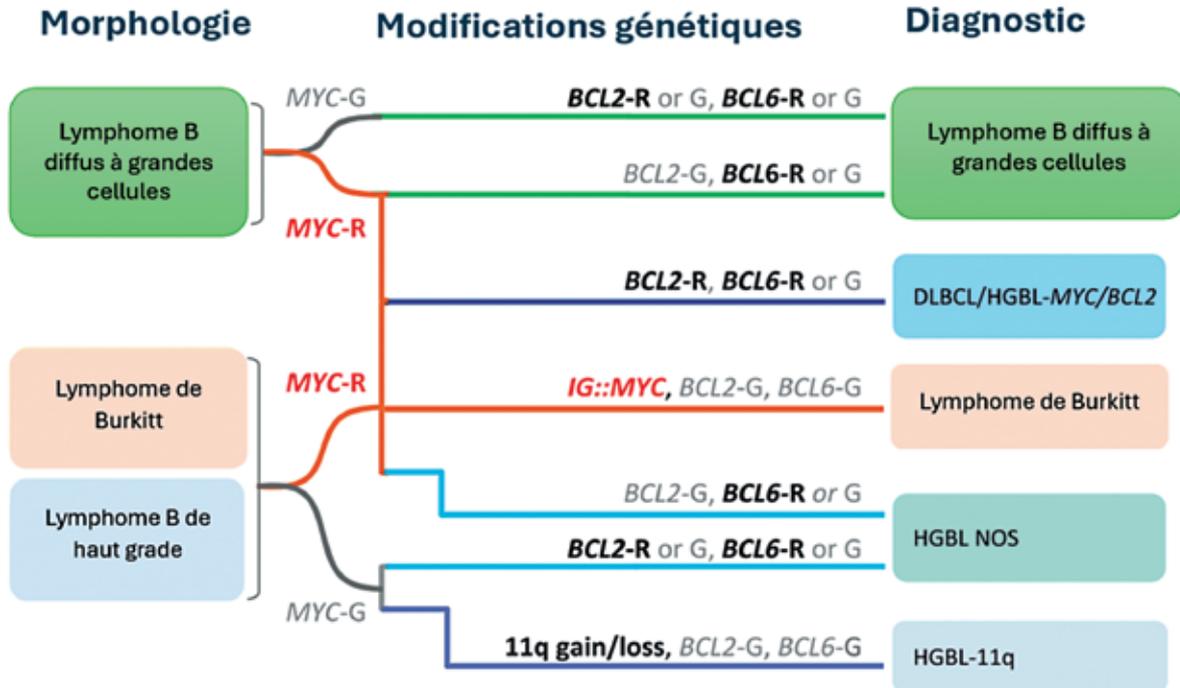


Figure 1 : Algorithme de classification des lymphomes B agressifs selon les réarrangements *MYC*, *BCL2* et *BCL6*. G : configuration germinale. R : réarrangement. Adapté d'algorithme WHO-HAEM5.

En 2022, les classifications OMS et ICC précisent et nuancent cette catégorie (Figure 1). En effet, la classification OMS 2022, redéfinit 3 sous-groupes :

○ **Les DLBCL-NOS (Lymphome B diffus à grandes cellules, non autrement spécifié)**

Ces lymphomes possèdent de grandes cellules B avec un noyau de taille égale ou supérieure à celui d'un histiocyte ou deux fois la taille d'un lymphocyte normal. Au sein duquel on distingue deux sous-types moléculaires : Activated B-Cell type (ABC) et Germinal Center B-cell type (GCB) de localisation principalement lymphatique¹⁵.

○ **HGBL-NOS (Lymphome B de haut grade, non autrement spécifié)**

On y retrouve des cellules avec des caractéristiques de haut grade (cellules le plus souvent de taille moyenne ou plus rarement de grande taille), souvent avec une morphologie blastoïde ou de type Burkitt, de phénotype centro-germinatif dans la majorité des cas (GCB) et avec une présentation clinique disséminée agressive, impliquant les organes extra-nodaux¹⁵.

○ **DLBCL/ HGBL-MYC/BCL2 (Lymphome B de haut grade avec réarrangements *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*)**

Ils présentent les mêmes caractéristiques morphologiques de haut grade mais également les réarran-

gements des gènes *MYC* et *BCL2* et parfois également *BCL6* (TH) et d'expression génique centro-germinatif seul. Ils partagent des caractéristiques génétiques et moléculaires avec les lymphomes folliculaires : des mutations somatiques dans des gènes tels que *ID3*, *EZH2* et *CREBBP* ; des niveaux élevés d'expression des protéines *MYC*, *BCL2* et *BCL6* ; l'activation des voies de signalisation impliquant NF- κ B et PI3K/AKT/Mtor^{12,16,17}. Ils partagent également des caractéristiques génétiques et moléculaires avec les lymphomes de Burkitt : une activation des voies de signalisation impliquant *MYC* et des mutations dans des gènes tels que *ID3*, *TCF3* et *CCND3*^{4,15,18}.

La classification OMS reclasse également les DLBCL et les HGBL avec réarrangement MYC et BCL6 dans les DLBCL, NOS et les HGBL, NOS en fonction de leurs caractéristiques cytologiques et au vu de leurs profils génétiques et mutationnels très

variables et de leurs pronostics moins défavorables que les DLBCL/HGBL-MYC/BCL2¹⁵.

L'ICC quant à elle, au vu du manque de données, garde dans sa classification les DLBCL/HGBCL-DH-BCL6

comme une catégorie provisoire à part dans le but d'étayer les recherches¹⁹.

Spécificités moléculaires et cytogénétiques

Ces lymphomes nécessitent la réalisation d'une hybridation *in situ* fluorescente (FISH) pour détecter les translocations^{13,20}. Pour rappel, les lymphomes présentent ainsi des caractéristiques intermédiaires entre DLBCL et LB, avec des réarrangements de MYC et BCL2 et/ou BCL6^{4,5}.

Les gènes MYC/BCL2 et BCL6 sont des proto-oncogènes qui une fois mutés ou surexprimés peuvent devenir oncogènes. Ils codent pour des protéines :

Protéine MYC : C'est un facteur de transcription impliqué dans la régulation

génique du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, le métabolisme, la synthèse protéique et la réponse au stress en interagissant avec la voie de signalisation p53⁴.

Protéine BCL2 : C'est une protéine anti-apoptotique, associée à un avantage de survie⁴.

Protéine BCL6 : C'est un répresseur de transcription dans les cellules germinales, lié à la réponse aux lésions de l'ADN⁴.

Les altérations génétiques des lymphomes DH-BCL2 et TH ont tendance à être associées à des al-

térations de facteurs de régulation épigénétique tels que EZH2 (régulation du cycle cellulaire et de la prolifération) et CREBBP (acétylation des histones, régulation de la transcription, réparation de l'ADN)⁶.

Enfin, si les patients DH-BCL2 et TH ont des caractéristiques clinico-biologiques similaires, il n'en est pas de même pour les DH-BCL6 dont les caractéristiques se rapprochent plus de celles d'un DLBCL. Leur pronostic est donc bien moins péjoratif, ce qui leur a valu d'être rapprochés des DLBCL dans la classification OMS 2022 (figure 2)^{1,6,15,21}.

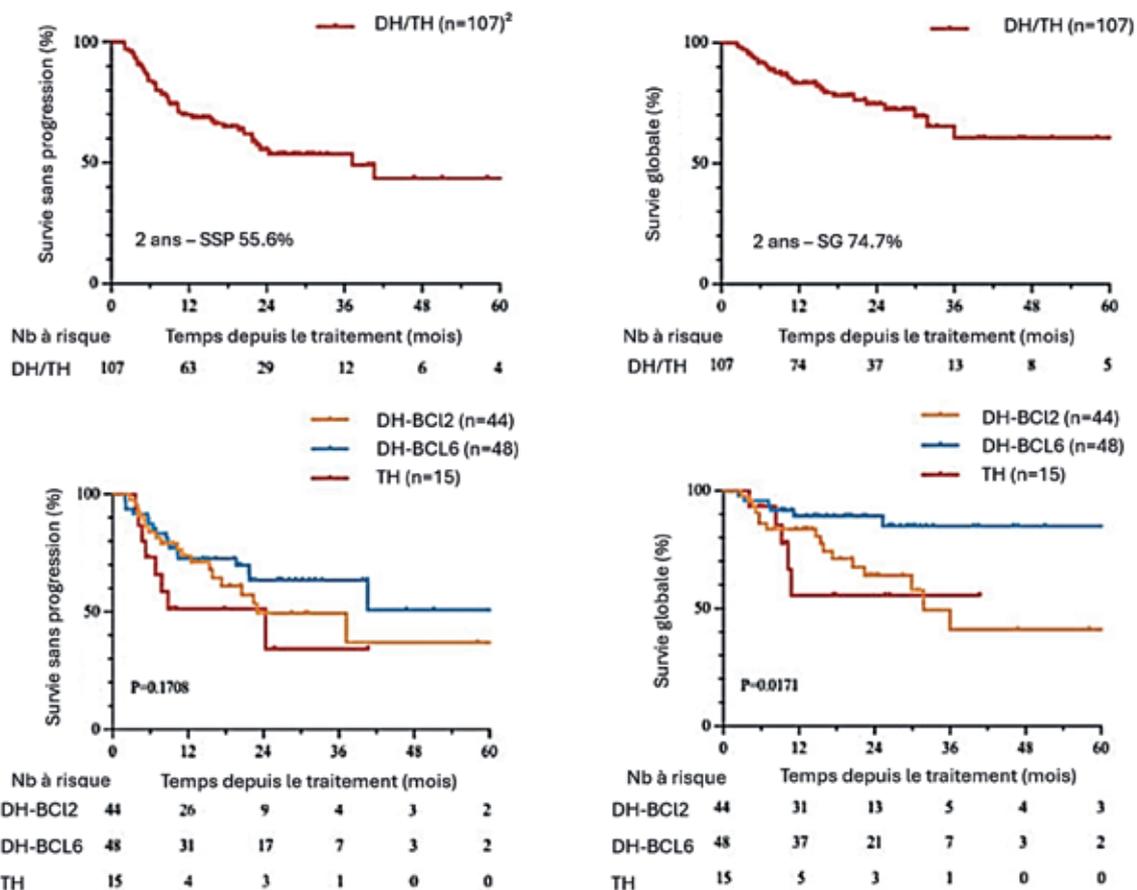


Figure 2 : (A) survie sans progression et survie globale après traitement des patients avec un lymphome double hit (DH) ou triple hit (TH) sans distinction (A). Survie sans progression et survie globale des patients atteints de lymphomes double-hit-BCL2 ; double hit-BCL6 et triple-hit (B). Inspiré de « Aggressive lymphomas : clinical and epidemiological » par Yge Shen et al.

Les translocations *MYC*(8q24), *BCL2*(18q21) et/ou *BCL6* (3q27) sont les plus fréquentes². Cependant, en FISH (par méthode *break-apart*), il n'est pas possible de distinguer précisément les gènes impliqués dans les translocations *MYC*, *BCL2* et *BCL6*. En conséquence, les translocations ne sont pas différenciées, ce qui pourrait masquer des sous-catégories distinctes dont les impacts pronostiques varient^{20,22}. L'utilisation de techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) pourrait révéler ces sous-catégories et leurs implications pronostiques spécifiques.

L'article "*Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma*" de Roland Schmitz et al., publié en 2018, apporte un éclairage crucial sur cette question. Les auteurs proposent une nouvelle classification génétique des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) basée sur des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS). Cette classification permet d'identifier des sous-catégories distinctes avec des implications pronostiques spécifiques, bien que l'utilisation du NGS implique un coût très important pour un apport modeste au niveau populationnel²³.

Un dernier point important : le partenaire de translocation de *MYC* est un gène codant pour une Ig dans environ la moitié des cas et concerne des patients significativement plus âgés, avec plus d'atteintes extranodales et moins de signes B. Cette association significativement est associée avec de moins bonnes OS et PFS (indépendamment de l'IPSS et de la classification de Hans)(Figure 3)^{24,25}.

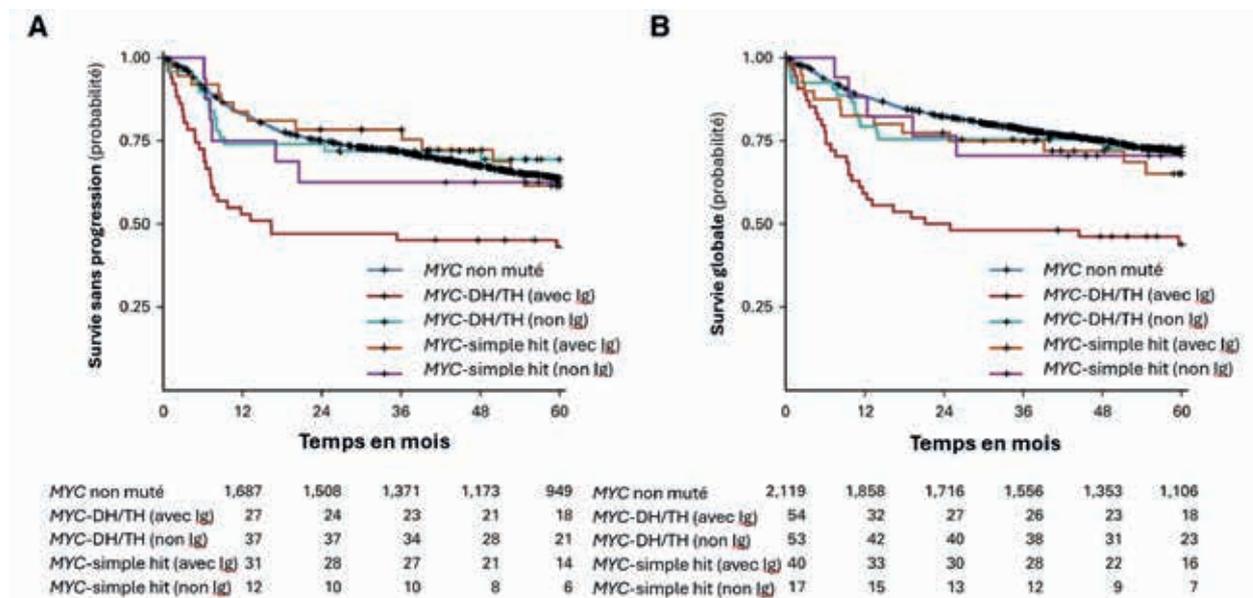


Figure 3 : (A) survie sans progression-et (B) survie globale des patients porteurs de DLBCL sans réarrangement de cMYC (MYC non muté), avec réarrangement de cMYC seul (simple hit) dont le partenaire est ou pas une immunoglobuline (avec Ig/non Ig), MYC double/triple hit dont le partenaire est ou pas une immunoglobuline. Inspiré de « Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium », Rosenwald et al.

Différences HGBL-DH/TH et lymphomes doubles expresseurs (DE)

Les lymphomes B double-hit (DH) et triple-hit (TH) sont une entité distincte des lymphomes double-expresseurs (DE). Les DLBCL DE n'ont pas de réarrangement génétique mais sont caractérisés par une surexpression des protéines *MYC* et *BCL2* sur les cellules du lymphome mis en évidence par l'immunohistochimie (la plupart des études utilisent un cut-off *MYC* $\geq 40\%$ et *BCL2* $\geq 50-70\%$)^{4,13,26}. Les lymphomes

double-expresseurs sont plus fréquents que les DH/TH. Ainsi la surexpression de la protéine cMYC concerne 30 à 50 % des DLBCL avec seulement dans 20 à 35 % des cas une surexpression concomitante de *BCL2*. Ils sont prédominant dans les DLBCL ABC⁶.

Cette distinction garde son importance puisque en l'absence de critère pronostique péjoratif par

rapport aux lymphomes DH/TH et aux DLBCL non DE, il n'y a pas lieu d'individualiser ces entités en catégorie à part entière^{7,8}.

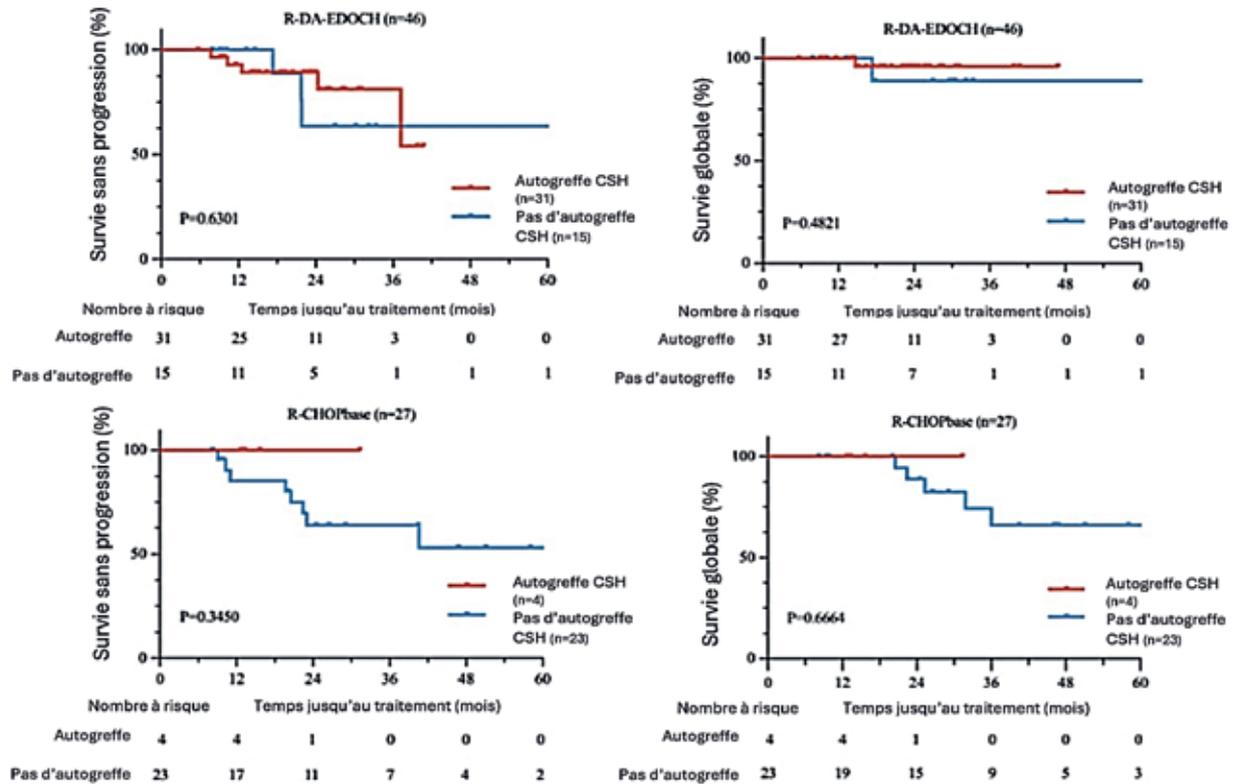


Figure 4 : Survie sans progression et survie globale avec ou sans autogreffe des patients traités par R-DA-EPOCH ou R-CHOP en première ligne. Inspiré de « Aggressive lymphomas : clinical and epidemiological » par Yge Shen et al.

Options de Traitement

En raison du caractère agressif de ces lymphomes de haut grade et du potentiel de résistance au traitement, le traitement habituel par R-CHOP est souvent décevant chez ces patients avec une survie sans progression (PFS) et une survie globale (OS) à 4 ans respectivement estimées à 67 % et 68 %²⁷. L'hypothèse suivante était d'ajouter une intensification/autogreffe au traitement par R-CHOP, avec un bénéfice sur la PFS à 86 % et sur l'OS à 88 %. Cependant, cela reste critiquable puisque l'intensification, dans une population *de facto* très sélectionnée, est associée à de meilleurs taux de PFS/OS²⁷.

L'étude prospective multicentrique de Dunleavy et al. (2021) a suggéré l'intérêt d'une chimiothérapie intensive par R-DA-EPOCH ou R-CODOX-M/R-IVAC avec des taux de PFS et d'OS à 4 ans respectivement de 73 % et 55 %.

D'autres études rétrospectives se sont intéressées à l'intérêt de ces chimiothérapies intensives (R-CODOX-M/R-IVAC). L'équipe de Kamali et al. (2024) retrouvait parmi 311 patients atteints d'HGBCL DH/TH, une PFS médiane de 21 mois et une OS médiane de 31 mois²⁸. Des médianes un peu supérieures à celle de l'étude rétrospective de Oki et al. (2014) dans laquelle, parmi 129 traités par R-CODOX-M/R-IVAC, la PFS et l'OS médianes étaient respectivement de 18 mois et 24 mois²⁹. Cependant, l'étude de Dunleavy (2021) a montré que les chimiothérapies intensives R-CODOX-M/R-IVAC, bien qu'elles puissent offrir des bénéfices, présentent une toxicité significative avec un surrisque de mortalité, incluant des nausées, vomissements, infections, fatigue, et aplasie³⁰.

Ainsi en 2025, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne change cependant pas de ligne directrice par rapport à 2024, à savoir

qu'elle privilégie un traitement par R-Da-EPOCH en première intention. Les traitements par R-HyperCVAD, R-CODOX-M/R-IVAC restent une option intéressante d'après eux, à condition de bien prendre en compte les comorbidités du patient et le risque de toxicité accru. Le traitement par R-CHOP doit être réservé à des patients avec un score IPI < 2. Quant aux patients fragiles/âgés, il n'y a pas de traitement adapté optimal et le R-mini-CHOP semble toujours l'option la plus sûre pour le moment (NCCN).

En France, cependant, il n'existe pas encore de recommandations officielles pour le traitement de première ligne des lymphomes B de haut grade avec réarrangements double-hit et triple-hit. En effet, en l'absence de preuve évidente (et avec des comparaisons inter-études impossibles), aucune recommandation forte ne peut être faite entre R-DA-EPOCH et R-CHOP.

Les stratégies se fondent sur les recommandations internationales. Ainsi alors que certains centres basent leurs pratiques sur les recommandations américaines, d'autres utilisent en première ligne une chimiothérapie par R-CHOP-Méthotrexate. Cette option veut que, par la bonne diffusion méningée du méthotrexate, on diminue le risque de rechute neuroméningée via son apport³¹. Mais le point crucial reste la surveillance attentive de ces patients pour détecter la survenue d'une chimiorésistance.

Il n'y a, à ce jour, aucune étude qui compare l'efficacité de ces 2 stratégies dans les HGBL DH/TH.

Dans la plupart des centres, l'idée est de consolider la première ligne par une intensification autogreffe (figure 4)⁶.

La survie après rechute est particulièrement faible car les thérapies de sauvetage restent mal codifiées et souvent inefficaces. Ainsi, il n'existe pas de grande étude prospective randomisée avec un bon niveau de preuve montrant l'efficacité des CAR-T Cells sur cette population spécifique de lymphome B de

haut grade. Cependant on note 2 études qui se sont intéressées à la question. En 2020, une étude a suivi 14 patients atteints de DH. Huit patients ont été traités par CAR T-cell seul et six patients ont été traités par CAR T-cell suivi d'une autogreffe. Trois mois après le traitement CAR T-cell, 83,3 % des patients ont répondu au traitement (25 % de réponses complètes et 58,3 % de réponses partielles). La survie globale (OS) à un an était de 75,0 % et la survie sans progression (PFS) était de 63,96 %³². Une seconde étude multicohorte rétrospective de 2022, dont l'objectif était d'évaluer les schémas d'utilisation et les résultats de l'autogreffe et des CAR T chez les patients atteints de DLBCL réfractaire/récidivant avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6. Les patients DH/TH avaient une survie globale réelle inférieure dans les suites de l'autogreffe en deuxième ligne (rwOS 28 mois), comparés aux patients non-DH/TH (rwOS 96 mois) (données ajustées sur l'âge, le stade Ann Arbor, le nombre de sites extranodaux, le caractère transformé ; HR 2,35). Chez les patients traités par CAR T-cells en 3^e ligne ou plus (45 patients non-DH/TH vs

6 patients DHL-TH), le statut DHL/THL n'influçait pas significativement la rwOS après ajustement, avec un HR ajusté de 1,7 pour les DHL/THL³³. L'utilisation des CAR T-cell semble donc améliorer le pronostic à long terme des patients atteints de lymphomes DH³². Ils restent donc dans la plupart des centres l'option de choix en cas de maladie réfractaire ou en rechute précoce (<12 mois).

La piste des inhibiteurs de BCL2 a été récemment explorée mais rapidement abandonnée. L'étude randomisée de phase II/III (Alliance A051701) cherchait à évaluer l'efficacité de la chimiothérapie DA-EPOCH-R avec ou sans Vénétoclax chez des patients atteints de lymphome double hit non traités auparavant. Les résultats initiaux ont montré que l'ajout de Vénétoclax entraînait une mortalité accrue liée au traitement, ce qui a conduit à l'arrêt anticipé de cette étude³⁴.

L'ajout d'inhibiteurs de la protéine BET ou de Nivolumab aux polychimiothérapies classiques sont également des pistes en cours d'exploration dans cette population de lymphomes agressifs³⁵⁻³⁷.

Atteinte du SNC

Les HGBL DH/TH ont un risque accru de dissémination neuro-méningée. L'étude rétrospective de Savage KJ montre une incidence de 4-7 % d'atteinte du SNC dans les lymphomes double-hit³⁸. L'étude rétrospective du MD Anderson, quant à elle, rapporte un risque cumulé sur 13 ans de 13 % d'atteinte du SNC des DH (vs 0,6 % à 2 ans pour les DLBCL avec CNS-IPI 0-1 ; vs 3,4 % à 2 ans pour le DLBCL avec CNS-IPI 2-3 ; vs 10,2 % à 2 ans pour les DLBCL avec CNS-IPI 4-6)^{29,39}. Il est recommandé de réaliser une ponction lombaire au diagnostic pour tous les patients atteints de lymphome DH et TH dans le cadre de leur stadification initiale en association avec un immunophénotypage, et le dosage

IL6 et IL10 plus ou moins associé à la réalisation d'une IRM. Un traitement prophylactique par chimiothérapie du SNC peut être recommandé

pour les patients avec atteinte neuroméningée, afin de réduire le risque de rechute neuro-méningée^{30,40}.





Messages clés

- Les HGBCL DH/TH concernent les lymphomes B agressifs avec réarrangement cMYC et BCL2 +/- BCL6.
- La classification OMS 2022 a redéfini les DH/TH en DLBCL/ HGBL-MYC/BCL2 (Lymphome B de haut grade avec réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6) et reclassifié les DLBCL/HGBL-DH-BCL6 dans leurs catégories DLBCL/HGBL NOS respectives.
- La classification ICC 2022 garde les DLBCL/HGBL-DH-BCL6 comme catégorie provisoire dans un but de mieux valider dans le futur si elles peuvent constituer une catégorie différente des DLBCL NOS.
- Ce sont des lymphomes agressifs avec un mauvais pronostic et plus de résistance au traitement.
- Les translocations MYC(8q24), BCL2(18q21) et/ou BCL6 (3q27) sont les plus fréquentes dans les limites de la technique FISH.
- Ils ne sont pas à confondre avec les lymphomes doubles expresseurs qui concernent les lymphomes avec double expression des protéines cMYC et BCL2.
- Les HGBCL-DH/TH présentent un taux plus important d'atteinte neuro-méningée et la PL au diagnostic ou lors de la rechute est primordiale.
- Il n'y a pas de recommandations officielles de traitement de première ligne en France mais la plupart des centres basent leur traitement sur des polychimiothérapie intensive avec des molécules pénétrant la barrière hémato-encéphalique : R-Da-EPOCH ou R-CHOP-Méthotrexate.
- Malgré l'absence d'étude avec un niveau de preuve suffisant dans cette catégorie de lymphomes B agressifs en rechute précoce ou réfractaire, les CAR-T Cells semblent être la 2^e ligne de choix.

Merci aux professeurs Benoît Tessoulin et Thierry Molina pour leur relecture.

Références

1. Kramer MHH, Hermans J, Wijburg E, Philippo K, Geelen E, van Krieken JHJM, et al. Clinical Relevance of BCL2, BCL6, and MYC Rearrangements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 1 nov 1998;92(9):3152-62.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
3. DLBCL / high grade B cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Disponible sur : <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomabunclclassburkitt.html>
4. Horizons-Hemato-Septembre-2015-161-162-Copie-Bergman.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur : <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Septembre-2015-161-162-Copie-Bergman.pdf>
5. Double hit (DHL), triple hit (THL) et lymphome double expresseur [Internet]. *Lymphoma Australia*. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur : <https://www.lymphoma.org.au/fr/types-de-lymphome/lymphome-non-hodgkinien/lymphocytes-b-agressifs-%C3%A0-croissance-rapide-nhl/double-coup-et-triple-coup-dl-tl/>
6. Shen Y, Cheng S, Xu P, Wang L, Zhao W. Clinical and Molecular Features of Patients with Double/Triple Hit Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):4488.
7. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 1 déc 2014;32(35):3996-4003.
8. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Journal of Clinical Oncology*. 1 oct 2012;30(28):3460-7.
9. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. *The Lancet Oncology*. 1 nov 2015;16(15):e555-67.

10. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
11. FISH Fluorescence In Situ Hybridization – FISCHER Maude Dossier technique année 2010/2011. [Internet]. [cité 25 janv 2025]. Disponible sur : <https://fr.readkong.com/page/fish-fluorescence-in-situ-hybridization-5031381>
12. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [cité 25 janv 2025]. Disponible sur : <https://ashpublications.org/blood/article/140/9/943/476913/Defining-and-treating-high-grade-B-cell-lymphoma>
13. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology*. 5 déc 2014;2014(1):90-9.
14. Gebauer N, Bernard V, Feller AC, Merz H. ID3 mutations are recurrent events in double-hit B-cell lymphomas. *Anticancer Res*. nov 2013;33(11):4771-8.
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.
16. Williams T. Whole exome sequencing of high grade B cell lymphoma with BCL2/MYC rearrangements reveals potentially actionable mutations supportive of transformed follicular lymphoma.
17. Bödör C, Grossmann V, Popov N, Okosun J, O'Riain C, Tan K, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 31 oct 2013;122(18):3165-8.
18. Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood*. 19 janv 2017;129(3):280-8.
19. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1229-53.
20. Copie-Bergman C. Double-hit DLBCL: should we limit FISH testing? *Blood*. 3 mai 2018;131(18):1997-8.
21. Khurana A, Mwangi R, Cerhan JR, Cohen JB, Chapman-Fredricks JR, Friedberg JW, et al. Comparing Clinical Characteristics and Outcomes of MYC and BCL6 Double Hit Lymphoma (DHL- BCL6) with Other Aggressive B-Cell Lymphomas: Understanding the Impact of New Who and International Consensus Classifications. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):67-67.
22. Szankasi P, Bolia A, Liew M, Schumacher JA, Gee EPS, Matynia AP, et al. Comprehensive detection of chromosomal translocations in lymphoproliferative disorders by massively parallel sequencing. *J Hematopathol*. 1 sept 2019;12(3):121-33.
23. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 12 avr 2018;378(15):1396-407.
24. Copie-Bergman C, Cuillère-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 26 nov 2015;126(22):2466-74.
25. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *JCO*. 10 déc 2019;37(35):3359-68.
26. Karube K, Campo E. MYC Alterations in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematology*. 1 avr 2015;52(2):97-106.
27. Puckrin R, Sterrett R, Shafey M, Chua N, Stewart D. Favorable Outcomes with R-CHOP Induction and Consolidative Autologous Stem Cell Transplantation for Double-Hit Lymphoma. *Transplantation and Cellular Therapy*. nov 2022;28(11):762.e1-762.e4.
28. Karmali R, Galvez C, Hamadani M, Gordon L, Winter J, Ma S, et al. A phase 1-2 trial of DA-EPOCH-R plus ixazomib for MYC-aberrant lymphoid malignancies: the DACIPHOR regimen. *Blood Adv*. 9 avr 2024;8(7):1612-20.
29. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *British Journal of Haematology*. 2014;166(6):891-901.
30. Dunleavy K. Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology*. 10 déc 2021;2021(1):157-63.
31. Fleming M, Huang Y, Dotson E, Bond DA, Reneau J, Epperla N, et al. Feasibility of high-dose methotrexate administered on day 1 of (R)CHOP in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Blood Advances*. 17 janv 2022;6(2):460-72.
32. Wei J, Mao Z, Wang N, Huang L, Cao Y, Sun W, et al. Long-term outcomes of relapsed/refractory double-hit lymphoma (r/r DHL) treated with CD19/22 CAR T-cell cocktail therapy. *Clin Transl Med*. 17 sept 2020;10(5):e176.
33. Bliven SP, Shea L, Bal S, Goyal G, Mehta A, Narkhede M. Patterns of Utilization and Outcomes of Autologous Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 Rearrangements. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. nov 2022;22(11):825-34.
34. Abramson JS, Ruppert AS, Giri S, Hudson A, Hsi ED, Little RF, et al. Randomized Phase II/III Study of DA-EPOCH-R +/- Venetoclax in Previously Untreated Double Hit Lymphoma: Initial Results from Alliance A051701. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):523-523.
35. Delrieu L. Exploration de la réponse moléculaire à l'inhibition des protéines BET dans les lymphomes B réfractaires.
36. Held G, Houot R, Avigdor A, André M, Dabrowska-Iwanicka A, Jaeger U, et al. Niveau, a Phase 3 Study for Pts with B- or T-Cell Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma in First Relapse or Progression Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDT), Testing Nivolumab in Combination with Gemcitabine, Oxaliplatin (GemOx), Plus Rituximab (R) in Case of B-Cell Lymphoma. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):5311.
37. Rutherford SC, Abramson JS, Bartlett NL, Barta SK, Khan N, Joyce R, et al. Venetoclax with dose-adjusted EPOCH-R as initial therapy for patients with aggressive B-cell lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 1 study. *Lancet Haematol*. nov 2021;8(11):e818-27.
38. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 22 oct 2009;114(17):3533-7.
39. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 10 sept 2016;34(26):3150-6.
40. Leppä S, Jørgensen J, Tierens A, Meriranta L, Østlie I, de Nully Brown P, et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Advances*. 7 mai 2020;4(9):1906-15.

LA LEUCÉMIE À CELLULES DENDRITIQUES PLASMOCYTOÏDES : À PROPOS D'UNE HÉMOPATHIE RARE ET SOUS-DIAGNOSTIQUÉE



Valentin POURCHET

Interne en Biologie médicale
au CHU de Besançon

Avec la relecture de
Pr Francine GARNACHE-OTTOU
CHU de Besançon

Parmi les hémopathies à cellules dendritiques, la classification OMS 2022 permet la distinction entre la leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes (LpDC) et les proliférations matures de cellules dendritiques associées à une hémopathie (MPDCP). La LpDC est une hémopathie rare du sujet âgé dont les particularités de sa présentation clinique et biologique en font une entité de diagnostic souvent difficile pour les hématologues et pour les biologistes. Le pronostic est défavorable avec des rechutes retrouvées chez la majorité des patients, et ce, malgré une amélioration du pronostic en cas de recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces aspects en font une hémopathie dont le diagnostic doit être précoce et précis afin de proposer la prise en charge la plus adaptée aux patients.

Une hémopathie développée à partir de cellules du système immunitaire

La leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes (LpDC) ou *Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)* trouve sa contrepartie physiologique dans les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC). Par opposition aux cellules dendritiques

conventionnelles (cDC), les pDC sont des cellules du système immunitaire innée dont le principal rôle est la sécrétion d'interféron de type I en réponse à une stimulation immunitaire, le plus souvent d'origine virale¹. Ces cellules sont

produites dans la moelle osseuse et vont se localiser principalement dans les ganglions lymphatiques ou le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) dans divers sites anatomiques (tube digestif, peau...)².

Épidémiologie

La LpDC est rare avec une incidence globale estimée à 0,5 cas/million habitants/an ce qui représente entre 35 et 40 nouveaux cas diagnostiqués en France chaque année. Elle touche de façon prédo-

minante le sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans et un sexe-ratio déséquilibré de 4 hommes pour 1 femme^{3,4}. Cette distribution est cependant plutôt bimodale avec un premier pic d'in-

cidence retrouvé avant 20 ans. Les cas pédiatriques sont donc rares mais existent avec des découvertes possibles dès la première année de vie⁵.

Présentation clinique

Les symptômes cutanés sont les manifestations les plus fréquentes dans la LpDC avec un pourcentage de patient atteint d'environ 70 à 90 % au diagnostic^{3,4,6}. Ces lésions cutanées sont variées dans

leur présentation et vont concerner principalement les territoires photo-exposés. Elles peuvent représenter la seule atteinte de la maladie (jusqu'à 30 % des patients selon les séries).

Un syndrome tumoral est fréquemment retrouvé, en particulier sous la forme d'adénopathies (39⁴ à 56 %³ des patients) ou d'une splénomégalie (22 % (6) à 44 %³) avec ou sans hépatomégalie (17 %⁶ à 42 %³).

L'atteinte du système nerveux central (SNC) est également décrite avec une prévalence précise difficilement évaluable. Ainsi dans une cohorte rétrospective américaine, cette atteinte était asymptomatique chez 57 % des 103 patients

évalués. Il est également possible d'assister à des rechutes neuro-méningées chez des patients sans atteinte neurologique initiale avec une rechute parfois décrite uniquement au niveau du SNC. L'atteinte initiale du SNC est associée à une

fréquence plus importante de rechute, appuyant l'intérêt de la dépister au diagnostic de la maladie⁷.

Diagnostic biologique

Hémogramme

La présentation biologique de la LpDC est en lien avec la présence des cellules leucémiques dans les différents territoires anatomiques. Si les pDC matures physiologiques sont rares dans le sang, les cellules leucémiques de LpDC, aussi appelées « blastes pDC », sont retrouvées

dans le sang périphérique d'environ 70 % des patients. Cette présence de blastes est parfois à l'origine d'une hyperleucocytose avec des taux de globules blancs pouvant dépasser les 50 G/L, mais les patients sont le plus souvent leucopéniques avec une leucocytose moyenne de 1 G/L³.

L'atteinte médullaire (62 %⁴ à 96 %³ des patients selon les cohortes) est à l'origine d'une thrombopénie fréquente (75 %) et d'une anémie chez la plupart des patients sans atteinte cutanée isolée.

Aspects cytologiques

En cas de dissémination de la pathologie, l'examen cytologique du frottis sanguin ou médullaire est la première étape de l'orientation diagnostique d'une LpDC. La morphologie typique est celle de cellules de taille moyenne présentant un noyau rond, le plus souvent régulier, souvent excentré et au nucléole visible. Le cytoplasme est légèrement basophile et contient des petites vacuoles disposées en collier de perles sous le noyau. La présence d'un pseudopode donne à la cellule sa forme classique en miroir à main. (Figure 1A)³.

Les aspects cytologiques sont cependant souvent trompeurs et le cytologiste, même averti, pourra évoquer un diagnostic de lymphome ou de leucémie aiguë plutôt que celui d'une LpDC (Figure 1B).

Figure 1A

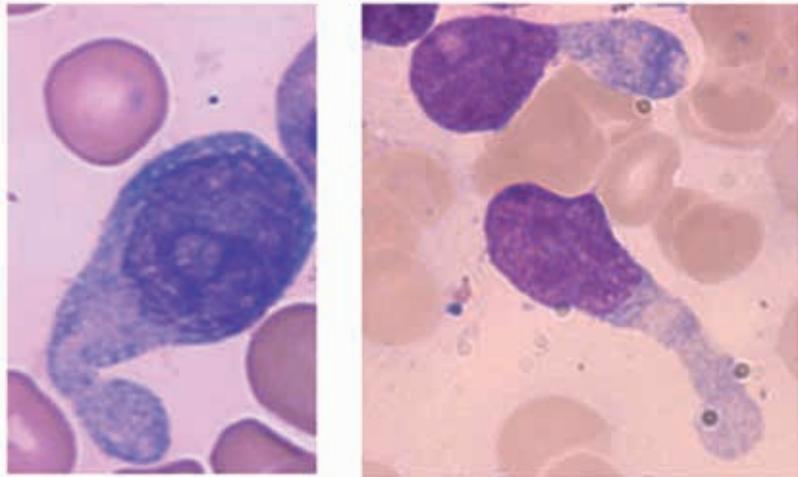


Figure 1B

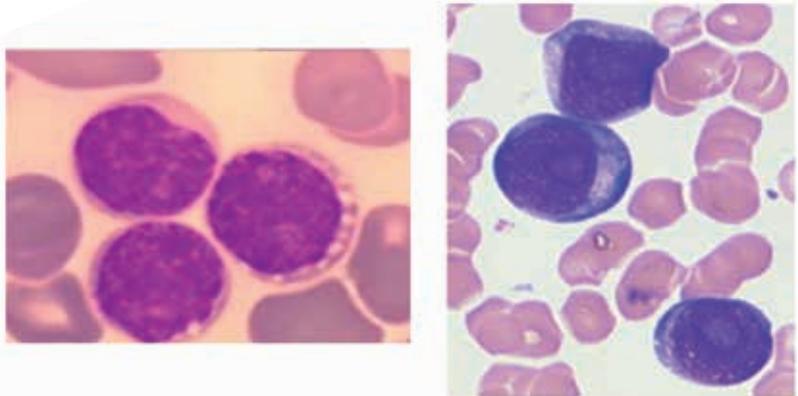


Figure 1 : Aspects cytologiques retrouvés dans la LpDC. (A) La morphologie classique est celle de cellules dites en "miroir à main". (B) Des présentations atypiques sont parfois retrouvées avec des aspects pseudo-lymphomateux ou monoblastiques. Crédits : Pr Francine GARNACHE-OTTOU

Cytométrie en flux – pensez à « 1, 2, 3, 4, 5, 6 » !

En présence de cellules tumorales circulantes ou envahissant la moelle osseuse, la confirmation diagnostique nécessitera d'avoir recours à un immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF). Celui-ci permettra de mettre en évidence des cellules de type pDC par l'expression des marqueurs de lignée classiques à savoir CD4, CD123, CD45RA, HLA-DR, FCeRI ainsi que CD303 (BDCA2) et CD304 (BDCA4), spécifiques de la lignée pDC, mais

dont l'intensité d'expression peut être diminuée voire négative. C'est la présence du marqueur pathologique CD56 sur la population suspecte qui permettra d'évoquer le diagnostic d'une LpDC (Figure 2). Les cellules leucémiques n'expriment jamais le marqueur d'immaturation CD34, et expriment parfois de façon aberrante des marqueurs des lignées lymphoïdes T (CD7 dans 40-60 % des cas, CD2 dans 30-40 % des cas), B (CD22 dans 20 % des

cas) ou myéloïde (CD33 dans 45 % des cas). À noter l'absence d'expression des marqueurs de maturité monocyttaire (CD14, CD11b ou encore CD64) à l'exception du CD36 également exprimé sur les pDC physiologiques³.

Des marquages intracytoplasmiques peuvent également être réalisés, à la recherche du marqueur TCL1, exprimé dans quasiment 100 % des cas, et également dérégulé dans la leucémie polymorphocytaire T⁸.

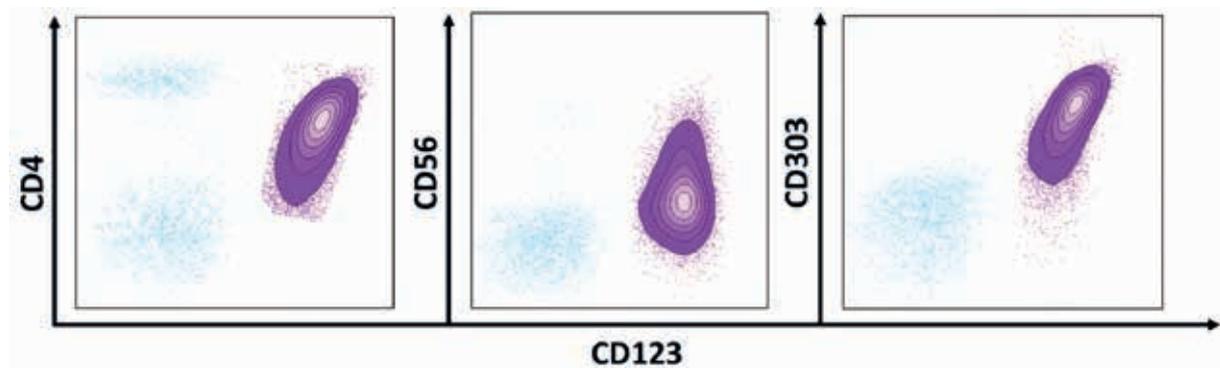


Figure 2 : Graphes de cytométrie typiques d'un cas de LpDC. Mise en évidence d'une population de cellules de type pDC (en violet) positives pour les marqueurs CD123, CD4 et CD303 exprimant de façon pathologique le CD56, en comparaison avec ces mêmes marqueurs sur les lymphocytes (en bleu).

Afin d'aider les biologistes pour le diagnostic, un algorithme d'analyse des marqueurs phénotypiques par CMF ainsi qu'un « score LpDC » ont été proposés en 2009 par

Garnache-Ottou et al⁹. Ce score, sur 5 points, permet de distinguer la LpDC d'autres hémopathies malignes dont la présentation biologique et clinique peuvent être

similaires. Un score ≥ 3 permet de confirmer le diagnostic de LpDC. (Tableau 1)

Marqueur	Si présent (nombre de point)	Si absent (nombre de point)
Profil : CD4+, CD56+/-, CD11c-, MPO-, cCD79a-, cCD3-	1	Exclut le diagnostic de LpDC
CD123	1 (si positif ou fort)	0 (si négatif ou faible)
CD303	2	0
CD304	1	0

Tableau 1. Score « LpDC » tel que proposé par Garnache-Ottou et al⁹.

Le principal diagnostic différentiel sur les plans cytologique et cytométrique sera celui d'une leucémie aiguë associée à un excès de pDC (LAM-pDC). Cette entité, retrouvée dans la classification OMS 2022 au sein des MPDCP (*Mature Plasmacytoid Dendritic Cell Proliferation*), associe les critères de diagnostic

d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) selon les critères classiques et la prolifération de pDC de phénotype « physiologique » différent de celui de la LpDC. La cytologie est le plus souvent celle d'une LAM0 ou LAM5 de l'ancienne classification FAB et il est souvent difficile de différencier les blastes et les pDC.

En CMF, on identifie une population de blastes myéloïdes (CD34+ ou CD34- selon le type de LAM) et un contingent, plus ou moins important mais dont le seuil est dans la littérature fixé à au moins 2 %, de pDC CD123+ CD4+ mais CD56^{-10,11}.

Aspects moléculaires et cytogénétiques

Les anomalies moléculaires rencontrées dans la LpDC sont complexes puisqu'elles associent des anomalies rencontrées à la fois dans les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes. Ce profil atypique traduit l'ontogénie complexe des pDC, dont l'origine myéloïde ou lymphoïde, bien qu'abondamment décrite dans les modèles murins, est encore la source de débats chez l'être humain à l'heure actuelle^{12,13}. Ainsi, dès son introduction dans la classification OMS 2008, la LpDC était classé au sein des hémopathies myéloïdes⁴. Ce n'est que dans la dernière édition de 2022 qu'elle a été individualisée au sein des hémopathies histiocytaires et des cellules dendritiques¹⁵.

La LpDC est ainsi caractérisée par des anomalies des régulateurs épigénétiques (*TET2* en premier lieu ainsi qu'*IDH1* et *DNMT3A*) et de l'épissage avec des anomalies des gènes des composants du spliceosome (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* et *ZRSR2*)¹⁶. En lien avec les anomalies fréquentes de *TET2* (40 à 60 % des cas), des équipes proposent que les pDC ayant acquis ces mutations seraient plus résistantes à l'apoptose induite par l'exposition aux UV avec l'accumulation secondaire

d'anomalies génétiques et le développement du processus tumoral, en premier lieu au niveau cutané, avec une potentielle dissémination dans le reste de l'organisme¹⁷.

Ces anomalies partagées entre la LpDC et les hémopathies myéloïdes expliquent peut-être leur association fréquente. En effet, on retrouve une hémopathie myéloïde concomitante, ou dans les antécédents du patient, dans environ 20 % des cas^{18,19}.

Parmi les anomalies lymphoïdes, on retrouve dans 70 % des cas environ une inactivation biallélique d'*ETV6*²⁰. On retrouve également des anomalies du gène *IKZF1*⁶.

Les anomalies chromosomiques sont fréquentes dans la LpDC et concernent entre 57 et 75 % des patients au diagnostic avec un caryotype complexe retrouvé chez environ 50 % d'entre eux. Les régions chromosomiques les plus fréquemment dérégulées sont par ordre de fréquence : 5q (72 %), 12p (64 %), 6q (50 %), 15q (43 %) et le chromosome 9 (28 %)⁵.

Des anomalies cytogénétiques impliquant plus particulièrement l'oncogène *MYC* sont retrouvées dans

environ 30 % des cas. Ces anomalies rapprochent la LpDC des lymphomes de haut grade. L'une des anomalies entraînant la dérégulation de cet oncogène est la translocation t(6;8) qui conduit à la juxtaposition au promoteur du gène *RUNX2*, impliqué dans la différenciation pDC. Cette anomalie, spécifique de la LpDC, pourrait contribuer à la pathogenèse de la maladie en activant le programme transcriptionnel pDC dans les cellules tumorales tout en entraînant une dérégulation du cycle cellulaire et une résistance à l'apoptose par l'activation des cibles de *MYC*¹⁹.

La LpDC est également caractérisée par une fréquence importante de réarrangements du gène *MYB*. En interaction étroite avec *MYC*, il est impliqué dans la survie et la prolifération cellulaires. Dans une cohorte de 14 cas, il a été retrouvé des réarrangements de *MYB* chez neuf patients dont 100 % des cas pédiatriques étudiés (cinq cas). Les réarrangements de *MYB* semblent mutuellement exclusifs des anomalies de *MYC* dans la LpDC et associés à un meilleur pronostic que ces dernières²¹.

Traitement et pronostic

Approche conventionnelle

Les modalités thérapeutiques de la LpDC se sont d'abord limitées à des approches de chimiothérapie conventionnelle, associées, ou non, à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ils sont classiquement divisés en traitement de type leucémies aiguës « *AL-type* » ou ceux utilisés dans les lymphomes non hodgkiniens « *NHL-type* ».

Les données les plus complètes proviennent d'une cohorte internationale rétrospective composée de 398 patients atteints de LpDC suivis de 2001 à 2017⁴. Tout traitement confondu, la survie globale (*Overall Survival* ou OS) à 5 ans était de

16,8 %. Ce faible taux de survie était surtout observé chez les patients n'ayant été traité que par un régime de chimiothérapie conventionnelle, *AL* ou *NHL-like*, avec une OS à 5 ans inférieure à 10 %. Ce pronostic défavorable était amélioré par le recours à une procédure de greffe de CSH puisque l'on observe une OS à 5 ans de 54 % dans le groupe « chimiothérapie + autogreffe » (16 patients) et de 56,2 % dans le groupe « chimiothérapie + allogreffe » (61 patients). Enfin, dans cette cohorte on observe une rechute chez 76 % des patients tout traitement confondu. Le plus important taux de rechute était observé chez les patients n'ayant pas

reçu de greffe (78 % des patients analysés) avec un taux de rechute estimé à environ 30 % en cas d'allogreffe ou d'autogreffe de CSH.

Il existe peu de données permettant de comparer l'autogreffe à l'allogreffe et les résultats sont discordants entre les équipes. Ainsi, une équipe japonaise retrouve un effet favorable de l'autogreffe parmi 11 patients autogreffés et comparés à 14 patients allogreffés avec une survie à 4 ans supérieure dans le premier groupe (82 % contre 69 %)²².

À l'inverse, les données de la cohorte française publiées en 2019 sont favorables à l'allogreffe. Sur la

période de 2000 à 2013, 78 patients étaient analysables sur le plan thérapeutique et 34 ont bénéficié d'une greffe de CSH, dont 4 autogreffes. Tous les patients du groupe autogreffe ont rechuté et sont décédés et des rechutes ont été observées chez 33 % des patients allogreffés³.

Il apparaît que le pronostic des patients est nettement amélioré lorsqu'une greffe de CSH est pratiquée. Les meilleures chances de survie sont ainsi offertes aux patients éligibles à la greffe, après l'obtention d'une rémission complète à l'issue du traitement de première ligne (RC1).

Tous les patients ne sont cependant pas éligibles à cette thérapie et certains n'atteignent pas la RC1 avec les traitements conventionnels. C'est dans ce contexte que s'inscrivent d'autres approches thérapeutiques et en particulier les thérapies ciblées.

Traiter la LpDC à l'heure des thérapies ciblées

Les rechutes fréquentes chez les patients ont incité à développer de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier par le ciblage de l'antigène caractéristique des blastes leucémiques : le CD123. Cet antigène représente la chaîne α du récepteur à l'interleukine (IL) 3 qui joue un rôle important dans la physiologie des pDC.

La première molécule développée dans le but de cibler le CD123 a été le **tagraxofusp** (SL-401) en 2014. Il s'agit d'une protéine de fusion entre l'IL-3 humaine et une forme tronquée de la toxine diphtérique. La reconnaissance par le CD123 de son ligand (IL-3) entraîne l'internalisation de la molécule et la libération intracellulaire de la toxine diphtérique qui inhibe la synthèse protéique et entraîne la mort de la cellule cible. La publication initiale s'intéressait à 47 patients qui avaient reçu, ou non, un premier traitement. Parmi les patients n'ayant reçu aucun traitement (29 cas), il a été observé une survie à 2 ans de 54 % avec un taux de rémission complète de 72 % permettant un recours à l'allogreffe dans

presque la moitié des cas²³. Ceci a permis l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis en 2018. Les données américaines ont pu être confirmées en « vie réelle » récemment dans un travail publié en 2022 et incluant 22 patients européens chez qui on observe un taux de réponse complète de 67 % avec le tagraxofusp en 1^{ère} ligne de traitement²⁴. Les difficultés rencontrées avec cette thérapie ciblée sont celles de sa toxicité et de la résistance acquise. La principale toxicité rencontrée est le syndrome de fuite capillaire, fréquente (19 %²³ à 59 %²⁴ selon les cohortes) et potentiellement grave. Enfin, la résistance potentielle au traitement semble en lien avec une méthylation des gènes impliqués dans l'action de la toxine diphtérique, réversible par l'utilisation d'agents hypométhylants²⁵.

Le **pivekimab sunirine** (ou IMGN632) est un anticorps monoclonal couplé à une chimiothérapie de type agent alkylant de l'ADN dont l'efficacité a été montrée chez 23 patients atteints de LpDC en rechute ou réfractaire avec un taux de réponse objectif de 30 %. Par op-

position au tagraxofusp, il présente un profil de sécurité plus favorable avec un schéma d'administration ne nécessitant pas d'hospitalisation complète (une injection toutes les 3 semaines contre 5 jours d'injection toutes les 3 semaines pour le tagraxofusp)^{26,27}.

Le CD123 peut également être ciblé par l'utilisation des **CAR-T** (*Chimeric Antigen Receptor-T*) cells. L'UMR RIGHT de Besançon travaille sur la mise au point d'un CAR-T dirigé contre le CD123 dans la LpDC avec une bonne efficacité dans des modèles précliniques *in vivo* et *in vitro*. En effet, la cellule T modifiée est capable d'exercer une cytotoxicité sur les lignées cellulaires disponibles au laboratoire (à savoir CAL-1 et GEN 2-2) mais également sur des échantillons primaires de patient injectés dans des souris immuno-déprimées (*Patient Derived Xenograft* ou PDX)^{28,29}. Cette technologie est actuellement en transfert vers la clinique et un essai clinique de phase IB devrait être réalisé à moyen terme dans les LpDC.

Autres options thérapeutiques dans la LpDC

Parmi les autres thérapeutiques pouvant avoir une efficacité dans la LpDC on retrouve le vénétoclax (en lien avec une expression importante de Bcl2 par les cellules tumorales)³⁰, le bortézomib³¹ ou encore le datatumumab (en lien avec une expression très fréquente du CD38 à la surface des cellules leucémiques)³².



Réseau ROMI et le CHU de Besançon comme laboratoire de biologie médicale de référence

Depuis 2004, le réseau national ROMI piloté par le Pr Francine GARNACHE-OTTOU à Besançon a permis la collection d'une importante base d'échantillons biologiques de patients atteints de LpDC et de LAM-pDC. Le laboratoire de biologie du CHU de Besançon a obtenu le statut

de laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) pour le diagnostic et le suivi biologique de ces hémopathies. Vous pouvez retrouver des informations concernant le réseau sur le site internet du CHU de Besançon* ainsi que les coordonnées permettant d'adresser les cas

pour lesquelles une expertise est requise en cas de suspicion d'hémopathie à pDC dans l'un de vos centres ainsi que la feuille de demande d'examen. Une journée sur le thème des hémopathies à pDC sera organisée le vendredi 16 mai à Besançon, à vos agendas !

* <https://www.chu-besancon.fr/offre-de-soins/les-services-et-activites/hematologie/laboratoire-de-reference-romi.html>



Messages clés

- La LpDC concerne environ 40 nouveaux patients par an en France.
- Les symptômes cutanés sont les manifestations cliniques les plus fréquentes et constituent dans environ un tiers des cas la seule atteinte de la pathologie.
- Le diagnostic cytologique est complexe et le diagnostic requiert un immunophénotypage par cytométrie en flux à la recherche du profil caractéristique CD123+ CD4+ CD56+. Le diagnostic formel nécessite de confirmer la lignée pDC via l'expression de marqueurs associés comme CD303, CD304, FcER1 et TCL1.
- Les anomalies moléculaires et cytogénétiques associent des anomalies retrouvées dans les pathologies myéloïdes et lymphoïdes sans qu'aucune ne soit spécifique de la LpDC.
- Le pronostic de la maladie est défavorable avec des rechutes chez environ 75 % des patients tout traitement confondu.
- La prise en charge permettant d'obtenir les meilleurs taux de survie chez les patients nécessite l'obtention d'une rémission complète en 1^{ère} ligne afin de proposer une greffe de CSH.
- Les rechutes malgré le recours à la greffe de CSH incitent au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, ciblant en particulier le CD123.
- Une meilleure compréhension de la physiopathologie et des mécanismes de résistance au traitement et de rechutes est nécessaire afin d'améliorer le pronostic de cette maladie.

Références

1. Fitzgeraldbocarsly P, Dai J, Singh S. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history. Cytokine Growth Factor Rev. févr 2008;19(1):3-19.
2. Ye Y, Gaugler B, Mohty M, Malard F. Plasmacytoid dendritic cell biology and its role in immune-mediated diseases. Clin Transl Immunol [Internet]. janv 2020 [cité 10 mars 2023];9(5). Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cti2.1139>
3. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, Renosi F, Poret E, Pagadoy M, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? Blood Adv. 23 déc 2019;3(24):4238-51.
4. Laribi K, Baugier De Materre A, Sobh M, Cerroni L, Valentini CG, Aoki T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. Blood Adv. 13 oct 2020;4(19):4838-48.
5. Cuglievan B, Connors J, He J, Khazal S, Yedururi S, Dai J, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies. Leukemia. sept 2023;37(9):1767-78.
6. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 1 févr 2013;98(2):239-46.

7. Pemmaraju N, Wilson NR, Khoury JD, Jain N, Daver N, Pierce S, et al. Central nervous system involvement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood*. 14 oct 2021;138(15):1373-7.
8. Herling M, Patel KA, Teitell MA, Konopleva M, Ravandi F, Kobayashi R, et al. High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 1 janv 2008;111(1):328-37.
9. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, Biichle S, Trimoreau F, Seilles E, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br J Haematol*. juin 2009;145(5):624-36.
10. Zalmāi L, Vially PJ, Biichle S, Check M, Soret L, Angelot-Delettre F, et al. Plasmacytoid dendritic cells proliferation associated with acute myeloid leukemia: phenotype profile and mutation landscape. *Haematologica*. 13 oct 2020;106(12):3056-66.
11. Xiao W, Chan A, Waarts MR, Mishra T, Liu Y, Cai SF, et al. Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of RUNX1-mutated acute myeloid leukemia. (5).
12. Dress RJ, Dutertre CA, Giladi A, Schlitzer A, Low I, Shadan NB, et al. Plasmacytoid dendritic cells develop from Ly6D+ lymphoid progenitors distinct from the myeloid lineage. *Nat Immunol*. juill 2019;20(7):852-64.
13. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. janv 2019;50(1):37-50.
14. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 30 juill 2009;114(5):937-51.
15. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
16. Renosi F, Callanan M, Lefebvre C. Genetics and Epigenetics in Neoplasms with Plasmacytoid Dendritic Cells. *Cancers*. 26 août 2022;14(17):4132.
17. Griffin GK, Booth CAG, Togami K, Chung SS, Ssozi D, Verga JA, et al. Ultraviolet radiation shapes dendritic cell leukaemia transformation in the skin. *Nature* [Internet]. 7 juin 2023 [cité 8 juin 2023]; Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06156-8>
18. Pemmaraju N, Kantarjian HM, Khoury JD, Loghavi S, O'Brien S, Cortes JE, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) Commonly Presents in the Setting of Prior or Concomitant Hematologic Malignancies (PCHM): Patient Characteristics and Outcomes in the Rapidly Evolving Modern Targeted Therapy Era. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):2723-2723.
19. Batta K, Bossenbroek HM, Pemmaraju N, Wilks DP, Chasty R, Dennis M, et al. Divergent clonal evolution of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and chronic myelomonocytic leukemia from a shared TET2-mutated origin. *Leukemia*. nov 2021;35(11):3299-303.
20. Tang Z, Li Y, Wang W, Yin CC, Tang G, Aung PP, et al. Genomic aberrations involving 12p/ETV6 are highly prevalent in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms and might represent early clonal events. *Leuk Res*. oct 2018;73:86-94.
21. Suzuki K, Suzuki Y, Hama A, Muramatsu H, Nakatochi M, Gunji M, et al. Recurrent MYB rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. juill 2017;31(7):1629-33.
22. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, Kako S, Fujimoto K, Taguchi J, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood*. 4 juin 2015;125(23):3559-62.
23. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med*. 25 avr 2019;380(17):1628-37.
24. Deconinck E, Anant M, Manteigas D, Paley C, Riggi M, Herling M, et al. Preliminary Results from an Observational Multicenter Study of Patients with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Treated with Tagraxofusp in the European Expanded Access Program. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):8115-6.
25. Luskin MR, Lane AA. Tagraxofusp for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* [Internet]. 23 mars 2023 [cité 8 janv 2024]; Disponible sur : <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.282171>
26. Daver NG, Montesinos P, DeAngelo DJ, Wang ES, Papadantonakis N, Deconinck E, et al. Clinical Profile of IMG632, a Novel CD123-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML) or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):734-734.
27. Daver NG, Erba HP, Papadantonakis N, DeAngelo DJ, Wang ES, Konopleva MY, et al. A Phase 1b/2 Study of the CD123-Targeting Antibody-Drug Conjugate IMG632 As Monotherapy or in Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):2601-2601.
28. Bôle-Richard E, Fredon M, Biichlé S, Anna F, Certoux JM, Renosi F, et al. CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. déc 2020;34(12):3228-41.
29. Fredon M, Poussard M, Biichlé S, Bonnefoy F, Manton CF, Seffar E, et al. Impact of scFv on Functionality and Safety of Third-Generation CD123 CAR T Cells. *Cancer Immunol Res*. 1 août 2024;12(8):1090-107.
30. Gangat N, Konopleva M, Patnaik MM, Jabbour E, DiNardo C, Al-Kali A, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in older/unfit patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Hematol* [Internet]. févr 2022 [cité 27 janv 2024];97(2). Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26417>
31. Philippe L, Ceroi A, Bôle-Richard E, Jenvrin A, Biichle S, Perrin S, et al. Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica*. nov 2017;102(11):1861-8.
32. Pemmaraju N, Kantarjian H, Sweet K, Wang E, Senapati J, Wilson NR, et al. North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need. *Blood*. 9 févr 2023;141(6):567-78.

SUPPORT NUTRITIONNEL DES PATIENTS ALLOGREFFÉS



Estelle HAMON

Interne en Hématologie clinique au
CHU de Saint-Etienne

Avec la relecture de
Sophie ESTRAN, nutritionniste au
CHU de Nice

La nutrition représente un enjeu majeur en hématologie puisque jusqu'à 30 % des patients présentent des critères de dénutrition¹. Parmi les traitements d'hématologie, un des traitements les plus à risque de dénutrition est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un traitement intensif avec un objectif curatif dans plusieurs types d'hémopathies... La dénutrition et la perte de poids, fréquemment observées au cours de l'allogreffe, sont des facteurs de risque défavorables, associés à une augmentation de l'incidence des complications infectieuses, un allongement de la durée de d'hospitalisation et une diminution de la survie globale². Il est donc indispensable d'identifier précocement les patients à risque de dénutrition fin d'optimiser leur prise en charge nutritionnelle. Cet article se propose d'étudier les recommandations actuelles concernant la prise en charge nutritionnelle des patients allogreffés tout au long de leur parcours de soins.

Identification des patients à risque de dénutrition

La Haute Autorité de Santé propose un algorithme de diagnostic de la dénutrition, conformément aux critères du GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*)³. Le patient doit présenter au moins un critère phénotypique (degré de perte de poids, indice de masse corporelle ou réduction de masse ou de fonction musculaire) associé à au moins un critère étiologique (réduction des apports alimentaires, diminution de l'absorption, pathologie responsable d'un hypercatabolisme protéique). La dénutrition est considérée comme modérée ou sévère en fonction de certains paramètres définis. L'albuminémie n'est pas un critère diagnostique mais plutôt un marqueur de sévérité de la dénutrition⁴. Les diététiciens doivent être impliqués à chaque étape de la prise en charge du patient, pour l'identification des patients dénutris, la mise en place du support nutritionnel et l'optimisation de leur suivi.

Par ailleurs, il est essentiel de surveiller régulièrement le **poids** du patient, bien que son interprétation puisse être biaisée en cas de surcharge hydro-sodée⁵.

Les **apports nutritionnels oraux** avant l'hospitalisation pour la réalisation de la greffe doivent être évalués, car souvent altérés par les effets secondaires des traitements préalables à l'allogreffe^{5,6}. L'**activité physique** peut également être appréciée à l'aide de diverses échelles permettant d'estimer à la fois le niveau d'activité quotidienne et la fonction musculaire⁵.

Enfin, la sévérité de l'**inflammation systémique**, responsable d'un catabolisme accru, peut être évaluée par le dosage de la CRP et de l'albuminémie, qui sont liées à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité⁷.

Les apports nutritionnels durant l'hospitalisation doivent être évalués de manière régulière et standardisée de façon hebdomadaire⁸. Les besoins énergétiques totaux chez l'adulte sont estimés à 35 kcal/kg/jour, avec des besoins protéiques augmentés à au moins 1,5 g/kg/jour⁹.



Pendant l'allogreffe : l'enjeu de la nutrition artificielle

La mise en place d'un **support nutritionnel** est préconisée lorsque la **prise alimentaire orale est diminuée de plus de 60 % pendant 3 jours consécutifs**, et chez tous les patients ayant une dénutrition préexistante ou un IMC < 18. La pose d'une **sonde naso-gastrique à J1** doit être envisagée en fonction du

terrain nutritionnel et de l'acceptation du patient⁹.

L'alimentation orale doit être encouragée le plus longtemps possible à travers l'**adaptation des repas** aux préférences personnelles, l'ajout de **compléments hypercaloriques et hyperprotéinés** et l'enrichissement

des plats par des **poudres hyperprotidiques**^{8,10}.

Si les objectifs nutritionnels ne sont pas atteints par ces mesures, un **support artificiel** doit être débuté. Les caractéristiques de chaque type d'alimentation artificielle sont décrites dans le tableau 1.

Type d'alimentation	Alimentation entérale	Alimentation parentérale
Indications	Objectifs nutritionnels non atteints par supplémentation orale seule	Objectifs nutritionnels non atteints chez les patients ayant des troubles gastrointestinaux et/ou une mauvaise tolérance de la SNG (vomissement de la SNG ou 3 échecs de pose)
Modalités⁹	Produit hyperazoté et hyperénergétique (1,4-2,0 kcal/mL), avec fibre de préférence Objectif 1000-1500 kcal sur la nuit Débit selon la tolérance	Sur voie veineuse centrale de bon calibre Avec régulateur de débit obligatoire
Supplémentation	Vitamine K hebdomadaire (si apport per os ou via nutrition entérale < 1500 kcal)	Vitamines liposolubles ADEK Vitamines hydrosolubles Oligoéléments
Avantages	Effet positif sur la trophicité intestinale ¹¹ Moins de risque infectieux Sortie d'aplasie plus rapide ¹² Diminution du risque de GVH aigue de grades III-IV ^{11,12}	Tolérance / acceptabilité
Inconvénients	Tolérance / acceptabilité	Hyperglycémie Augmentation du risque de bactériémie/fongémie ^{11,13} Augmenterait le risque de thrombose veineuse ¹⁴ Retarderait la reconstitution plaquettaire ¹⁵

Tableau 1 : Indications et supplémentations selon le type de nutrition artificielle⁸

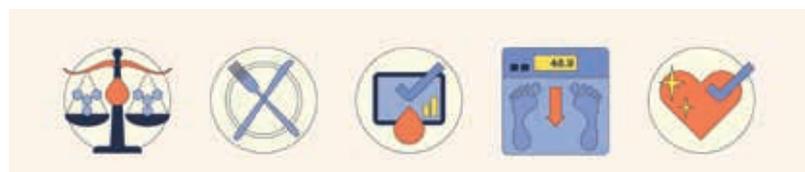
Le poids doit être surveillé quotidiennement et interprété en fonction de la surcharge hydro-sodée éventuelle. Une surveillance biologique est recommandée⁸:

- **Natrémie, kaliémie** et **créatinémie** quotidiennes ;
- **Calcémie, phosphorémie, magnésémie, bilan hépatique** et **bilan de coagulation** bi-hebdomadaires, dosage des **triglycérides** en cas de nutrition parentérale ;

- **Albuminémie** hebdomadaire (avec supplémentation si nécessaire) ;
- Dosage de la **vitamine D** et de la **vitamine B12** à l'admission, avec supplémentation si besoin.

L'arrêt de la nutrition artificielle est recommandé lorsque plus de **50% des objectifs nutritionnels** sont at-

teints grâce à la nutrition orale⁵. La poursuite de l'alimentation per os doit d'ailleurs être encouragée lors de la supplémentation artificielle afin de favoriser sa reprise précoce.



À la sortie d'hospitalisation : la place de l'alimentation thérapeutique protégée

Le « régime neutropénique » ou « régime protégé » repose sur l'exclusion d'aliments pouvant contenir des agents pathogènes susceptibles de coloniser le tube digestif puis d'entraîner une translocation bactérienne voire une bactériémie. Toutefois, ce type d'alimentation thérapeutique très restrictif expose les patients au risque de carence

nutritionnelle et d'altération de la qualité de vie¹⁶. Plusieurs études randomisées contrôlées ont montré que le « régime neutropénique » n'est pas supérieur à une alimentation thérapeutique adaptée moins restrictive pour la prévention de la colonisation intestinale et des bactériémies^{6,17}.

Les consignes alimentaires à la sortie d'hospitalisation doivent garantir un **apport nutritionnel optimal**, tout en satisfaisant le **plaisir gustatif** du patient et en **limitant le risque infectieux**. La SFGM-TC a ainsi proposé une harmonisation des recommandations alimentaires avec actualisation du carnet patient¹⁸.

	<J100 post-greffe	À partir de J100 / à l'arrêt des immunosuppresseurs	À partir de 6-12 mois après accord médical (selon taux de CD4)
Produits laitiers	<ul style="list-style-type: none"> Lait stérilisé ou pasteurisé, lait en poudre Laitages individuels Fromages au lait pasteurisé ou bien cuits 	<ul style="list-style-type: none"> Laitages en grand conditionnement Fromages à pâte molle et à moisissure au lait pasteurisé 	<ul style="list-style-type: none"> Lait cru et fromages au lait cru Laitages en vrac Fromages à la coupe et artisanaux
Viandes et poissons	<ul style="list-style-type: none"> Délai de consommation en fonction du type de viande ou de poisson Viandes et poissons bien cuits à cœur Charcuteries cuites en emballage industriel Crustacés et coquillages surgelés bien cuits 	<ul style="list-style-type: none"> Viandes rosées Pâtés frais en emballage individuel Crustacés, mollusques, coquillages frais à consommer cuit 	<ul style="list-style-type: none"> Viandes crues/saignantes, séchées, fumées Charcuteries crues, artisanales Poissons crus, séchés, fumés Coquillages, crustacés crus Œufs de poisson
Œufs	<ul style="list-style-type: none"> Bien cuits à cœur Dans les préparations cuites ou préparations industrielles 		<ul style="list-style-type: none"> Crus ou peu cuits Préparation maison à base d'œufs crus ou peu cuits
Fruits et légumes	<ul style="list-style-type: none"> Fruits frais non abîmés Légumes frais non abîmés à consommer crus Tous les légumes cuits 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits oléagineux non grillés en sachet industriel fermé 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits à coque en vrac Pamplemousse Graines germées crues
Féculents et céréales	<ul style="list-style-type: none"> Pâtes, riz, pommes de terre, légumes secs Produits déshydratés reconstitués avec un masque ou par un tiers Céréales industrielles 	<ul style="list-style-type: none"> Chips contenant des épices Céréales non cuites (flocons d'avoine) et contenant des oléagineux non grillés et fruits secs non cuits 	<ul style="list-style-type: none"> Germes de blé Levure de bière en paillettes
Produits sucrés	<ul style="list-style-type: none"> Pâtisseries du commerce sans crème, sans ganache, sans mousse Pâtisseries maison Sucreries emballées Glaces, sorbets, confitures, pâte à tartiner, miel industriel 	<ul style="list-style-type: none"> Pâtisseries du commerce sans œuf cru Bonbons en vrac Glaces, miel artisanal Confiture maison 	<ul style="list-style-type: none"> Pâtisseries aux œufs crus Barres de céréales maison
Matières grasses, condiments	<ul style="list-style-type: none"> Huiles, beurre et mayonnaise industriels Épices bien cuites (manipulation avec un masque) 	<ul style="list-style-type: none"> Vinaigrette maison avec poivre/épices Épices crues 	<ul style="list-style-type: none"> Mayonnaise artisanale
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> Ne pas boire au goulot Eau du robinet bouillie pendant 10 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> Eau du robinet Possibilité d'alcool occasionnel 	<ul style="list-style-type: none"> Boissons à base de pamplemousse
Autres		<ul style="list-style-type: none"> Fast food à manger dans l'heure suivant sa préparation 	<ul style="list-style-type: none"> Conserves artisanales Restaurants sur place Sandwiches froids

Tableau 2 : Aliments autorisés à la sortie d'hospitalisation d'allogreffe¹⁸

Adaptations nécessaires en cas de GVHd

Jusqu'à 60 % des patients allogreffés vont présenter une GVHd aiguë au niveau du tractus gastro-intestinal haut, provoquant anorexie, nausées, vomissements et dyspepsie¹⁹. Ces symptômes peuvent avoir un impact sur la prise alimentaire, qui doit donc être surveillée et adaptée en fonction de la gravité.

L'atteinte de la muqueuse buccale peut perturber l'alimentation, la mastication et la déglutition, par fibrose tissulaire et/ou dysfonction salivaire. Les patients rapportent une sensibilité aux aliments épicés, acides et salés et aux boissons al-

coolisées²⁰. L'hydratation fréquente doit être encouragée. La mastication et la salivation peuvent être stimulées par des **chewing-gum ou bonbons sans sucre**²¹.

Une atteinte gastro-intestinale basse est également possible, provoquant douleurs abdominales, diarrhées et malabsorption, les patients étant ainsi à haut risque de dénutrition (plus de 50 % des patients atteints de GVHd) et de perte de poids²². Les **besoins protéiques sont augmentés** (minimum 1.5g/kg si pas d'insuffisance rénale)⁵.

La nutrition orale doit être adaptée, en **limitant les glucides peu fermentants, les fibres, les lipides, la caféine et autres irritants intestinaux** (dont le lactose qui favoriserait la survenue de GVHd²³). La **densité** et la **consistance** des aliments doivent être **progressivement augmentées** en fonction de la tolérance digestive. Une **stabilité des symptômes digestifs pendant au moins 3 jours permet le passage au palier supérieur** (tableau 3)²⁴.

Paliers	Généralités	Autorisés	À éviter
1 GVH digestive aiguë grade II à IV	Liquides uniquement Pas de protéine animale Pas d'huile végétale	Jus de fruits bouillis et dilués à 50 % avec de l'eau Eau de coco Thés clairs Boissons isotoniques pour réhydratation orale	Miel, saccharose Jus de fruits industriels Café Boissons alcoolisées Protéines animales Lait de coco / de noix Huile de coco
2 Stabilité des symptômes ≥ 3 jours Volume des diarrhées < 1000mL	Introduction progressive de plats pauvres en fibres alimentaires et mixés Pas de gluten Pas de protéines animales Peu d'huile végétale	Aliments à base de riz, de quinoa ou de maïs Pains sans gluten Légumes bien cuits épluchés et sans graines Fruits frais épluchés et sans pépins	Idem palier 1 Épices Sauces grasses Aliments frits
3 Stabilité des symptômes ≥ 3 jours Volume des diarrhées < 500mL	Introduction progressive de solides faibles en matières grasses et de protéines faciles à digérer	Huile végétale pour la cuisson Poisson, poulet, dinde, œufs bien cuits Produits laitiers sans lactose Élargissement des légumes et fruits autorisés	Idem palier 2 Lait et fromage Protéines animales riches en matières grasses
4 Stabilité des symptômes ≥ 3 jours Absence de symptômes digestifs	Objectif = 70 % des besoins alimentaires Introduction de viande rouge, tofu, lentilles	Viande de bœuf et de mouton bien cuites Consistance plus ferme des aliments autorisée	Idem palier 3 sauf lait et fromage

Tableau 3 : Adaptation de l'alimentation orale en cas de GVHd digestive aiguë²⁴

La nutrition artificielle doit être débutée lorsque les objectifs énergétiques journaliers ne sont pas atteints par l'alimentation orale seule. La plupart des patients atteints de GVHd présentant une mauvaise tolérance de la nutrition

per os ou entérale, notamment lorsque la diarrhée est sévère (>1L/jour), le soutien nutritionnel peut reposer sur la **nutrition parentérale exclusive**, le jeûne permettant également de soulager les troubles gastro-intestinaux²².

La reprise de poids doit être surveillée avec attention et interprétée selon l'éventuelle surcharge hydro-sodée, qui peut être liée à l'utilisation des corticoïdes.

Y-a-t-il une place pour les pré- et probiotiques ?

De plus en plus d'études montrent une interaction entre microbiote et système immunitaire, qui aurait un rôle dans la reconstitution immuni-

taire post-allogreffe, la réaction GVL, la survenue de GVHd et d'infection²⁵. Dans ce contexte, les pré- et probiotiques pourraient avoir un inté-

rêt pour réguler la dysbiose liée aux traitements préalables à la greffe, cependant aucune étude n'a étudié leur intérêt comparé à un placebo⁸.

Conclusion

L'optimisation de l'alimentation, qu'elle soit orale ou artificielle, est un enjeu majeur de la prise en charge des patients allogreffés. Les patients à risque de dénutrition doivent être identifiés et leur prise alimentaire monitorée afin de débiter un support nutritionnel dès que nécessaire, par enrichissement des prises orales ou initiation d'une alimentation artificielle. À la sortie d'hospitalisation, l'alimentation thérapeutique est initialement adaptée pour limiter le risque d'infection, puis est progressivement élargie en fonction des traitements et de la reconstitution immunitaire, jusqu'au retour à une alimentation normale. En cas de GVHD, l'alimentation orale doit être adaptée à la symptomatologie et une alimentation artificielle doit être débiter si nécessaire.

Bibliographie

1. Yilmaz M, Atilla FD, Sahin F, Saydam G. The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. *Support Care Cancer*. mars 2020;28(3):1441-8.
2. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(2):89-98.
3. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. févr 2019;38(1):1-9.
4. HAS. HAS • Diagnostic de la dénutrition chez l'enfant, l'adulte, et la personne de 70 ans et plus • Novembre 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_fiche_outil_denuitrition_pa_cd_20211110_v1.pdf
5. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*. août 2009;28(4):445-54.
6. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition*. avr 2015;31(4):594-7.
7. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*. août 2013;39(5):534-40.
8. Baumgartner A, Schuetz P. Nutritional Support. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, éditeurs. *The EBMT Handbook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2024 [cité 16 déc 2024]. p. 211-7. Disponible sur : https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-44080-9_25
9. Bay JO, Dendoncker C, Angeli M, Biot T, Chikhi M, Combal C, et al. Prise en charge nutritionnelle des patients hospitalisés pour allogreffe de CSH: recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. nov 2016;103(11):S201-6.
10. Jésus P, Eyraud E, Flori N, Zeanandin G, Attalin V, Bouchoud L, et al. DÉNUTRITION CHEZ L'ADULTE DE 18 À 69 ANS ET LA PERSONNE DE 70 ANS ET PLUS - Diagnostic, prise en charge et surveillance d'après les recommandations de la HAS (2019 et 2021). 2021.
11. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr*. juin 2014;33(3):533-8.
12. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB, Gomez E, Buhl ND, Bruno B, et al. Better Outcome of Patients Undergoing Enteral Tube Feeding After Myeloablative Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplantation*. 15 août 2012;94(3):287-94.
13. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. avr 2017;52(4):506-13.
14. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pingetot I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale [Internet]. 2011. Disponible sur : <https://www.fmcastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/les-vraies-indications-de-la-nutrition-parenterale/>
15. Çetin T, Arpacı F, Dere Y, Turan M, Öztürk B, Kömürçü Ş, et al. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*. juill 2002;18(7-8):599-603.
16. Taggart C, Neumann N, Alonso PB, Lane A, Pate A, Stegman A, et al. Comparing a Neutropenic Diet to a Food Safety-Based Diet in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. juill 2019;25(7):1382-6.
17. Moody K. Neutropenic Dietary Restrictions for Hematopoietic Stem Cell Patients: Time for a Change. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. juill 2019;25(7):e223-5.
18. Farrugia C, Lhostette A, Brasseur M, Biot T, Calmes H, Dendoncker C, et al. Consignes alimentaires pour les patients adultes et pédiatriques en sortie d'hospitalisation post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. juin 2024;S0007455124001930.
19. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. janv 2016;22(1):4-10.
20. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1 août 2019;2019(53):lgz007.
21. Dean D, Sroussi H. Oral Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Front Oral Health*. 2022;3:903154.
22. Van Der Meij BS, De Graaf P, Wierdsma NJ, Langius JAE, Janssen JJWM, Van Leeuwen PAM, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant*. avr 2013;48(4):474-82.
23. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, Docampo MD, Slingerland AE, Slingerland JB, et al. Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. *Science*. 29 nov 2019;366(6469):1143-9.
24. Chiconato GC, Campos DJ, Thomaz AC, Moreira Funke VA, Vilela RM. Oral nutritional support to adult patients with acute intestinal Graft Versus Host Disease (GVHD): A proposal for dietary intervention as a model to clinical trials. *Clinical Nutrition ESPEN*. déc 2020;40:369-75.
25. Andermann TM, Peled JU, Ho C, Reddy P, Riches M, Storb R, et al. The Microbiome and Hematopoietic Cell Transplantation: Past, Present, and Future. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. juill 2018;24(7):1322-40.

LIEN ENTRE LA CLINIQUE ET L'ANATOMOPATHOLOGIE

DIAGNOSTIQUER DES LYMPHOMES : UN TRAVAIL DE FINE LAME !



Tristan ROBERT-VAN HOUTTEGHEM
Interne en Hématologie clinique
Hôpital Lyon Sud

Un patient de 45 ans se présente en consultation chez son médecin traitant pour une altération de l'état général. Celui-ci lui prescrit un scanner, qui met en évidence un nodule pulmonaire, ainsi que des adénopathies et des lésions osseuses. Dans l'hypothèse d'une néoplasie pulmonaire, une micro-biopsie est réalisée lors d'une fibroscopie bronchique. Celle-ci retrouve une prolifération lymphocytaire évocatrice de lymphome mais ne permet pas de poser formellement un diagnostic, en raison de sa très petite taille. Hématologue, vous recevez en consultation ce patient pour décider de la suite de la prise en charge. Afin de confirmer votre suspicion clinique, il est nécessaire d'obtenir une nouvelle preuve histologique. Au-delà de l'accessibilité, le choix de la cible doit passer par la réalisation d'un PET scanner, afin d'analyser un ganglion le plus hypermétabolique possible, pour ne pas manquer le lymphome le plus agressif (Figure 1).

De plus, la taille du prélèvement revêt une importance capitale : il est fréquent qu'un diagnostic soit incertain, voire impossible en raison d'un prélèvement de petite taille (Figure 2).

L'anatomopathologie est une spécialité médicale méconnue de la majorité des médecins, hématologues compris. Pourtant, elle constitue la pierre angulaire de notre prise en charge. Tout particulièrement dans les pathologies lymphomateuses, le choix du traitement repose directement sur l'identification précise du type ou sous-type de lymphome. Il n'est donc pas rare qu'un décalage se crée entre le clinicien, en attente d'un résultat, et le pathologiste, qui peine à conclure fermement à un diagnostic en raison de divers facteurs que nous allons explorer.

Une exérèse ganglionnaire sera toujours préférable à une biopsie, de façon encore plus marquée de nos jours, où le manque de matériel peut limiter la réalisation de techniques de pointe.

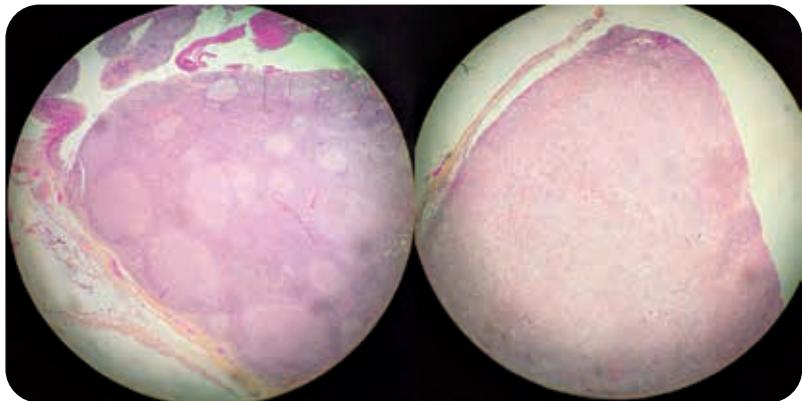


Figure 1 HES – Prélèvement du ganglion le plus hypermétabolique. Patient présentant une polyadénopathie. L'exérèse de deux ganglions cervicaux a montré un lymphome folliculaire dans l'un (gauche), et transformé en lymphome diffus dans l'autre (droite).

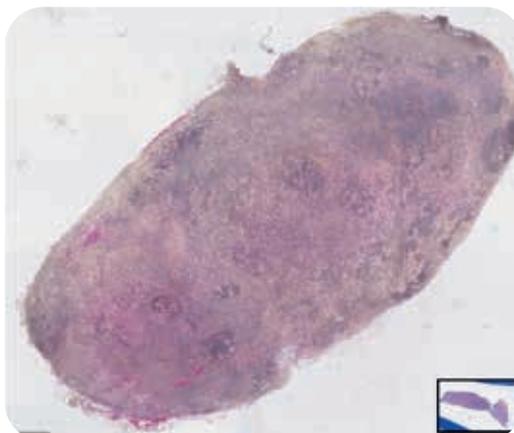


Figure 2 HPS – Taille prélèvement – Exérèse ganglionnaire (gauche) et micro-biopsie ganglionnaire (encadré noir) à échelle équivalente

Le PET-TDM retrouve une SUV importante au niveau pulmonaire, et plus faible dans les cibles ganglionnaires (Figure 3). Votre patient bénéficie d'une exérèse d'un ganglion cervical. Ce prélèvement est envoyé au laboratoire d'anatomopathologie, où, si sa taille le permet, sera partiellement congelé et le reste fixé en formol. Bien qu'on puisse réaliser la quasi-totalité des techniques sur du

tissu fixé (FISH, panel NGS), les tissus congelés sont préférés pour garantir une qualité optimale grâce à une moindre dégradation des acides nucléiques.

Après une fixation d'une durée minimale de 24h, ce ganglion sera examiné macroscopiquement, puis mis en cassette, afin d'être inclus en paraffine. En cas de prélèvement

osseux, comme la BOM, une étape supplémentaire de décalcification dans une solution acide (EDTA, acide chlorhydrique), d'une durée de 24 à 48 heures est nécessaire. L'inclusion en paraffine permettra sa conservation, et la réalisation de coupes fines pour apposition sur lames et étude microscopique, après coloration ou réalisation de techniques d'immunohistochimie.

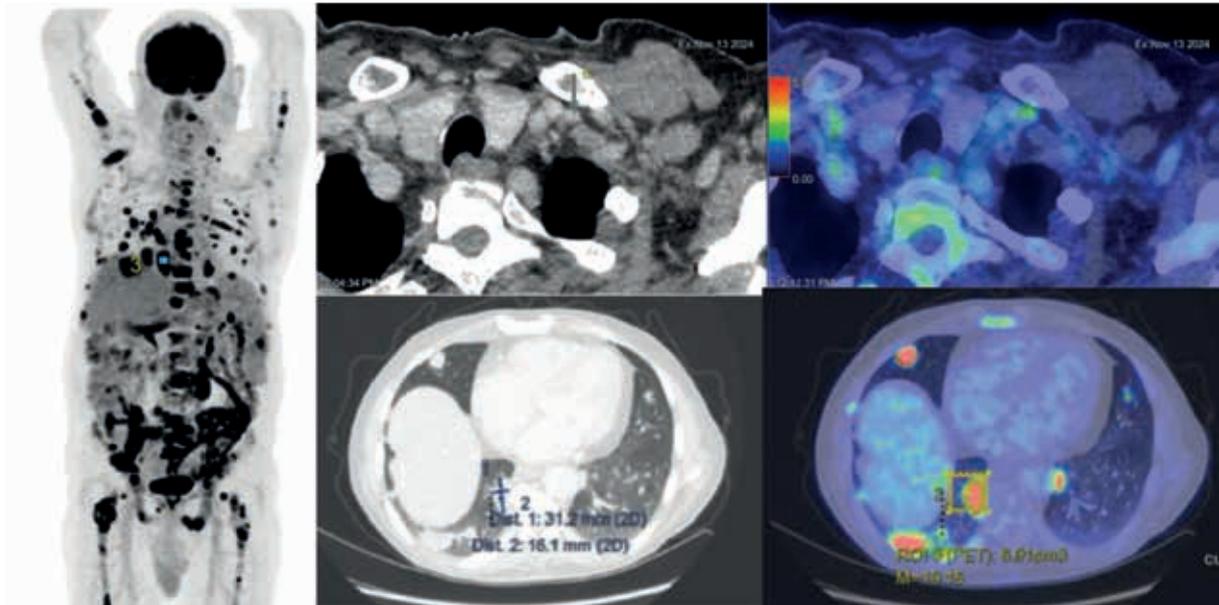


Figure 3 PET-TDM du patient de consultation

À présent, les lames de votre patient sont sous les yeux d'un pathologiste. Les éléments menant au diagnostic sont, parmi d'autres, l'architecture ganglionnaire (Figure 4), la taille et la morphologie des cellules (Figure 5), la composition du micro-environnement (Figure 6).

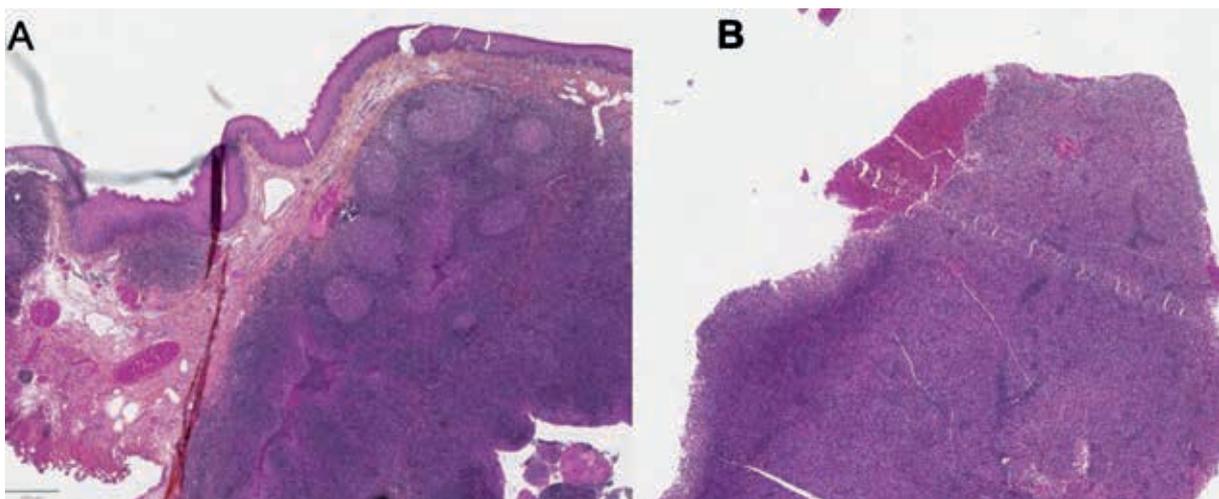


Figure 4 HPS - Architecture - A. Amygdalite réactionnelle non tumorale, d'architecture nodulaire ; B. Ganglion envahi par un lymphome diffus à grandes cellules B, d'architecture diffuse.

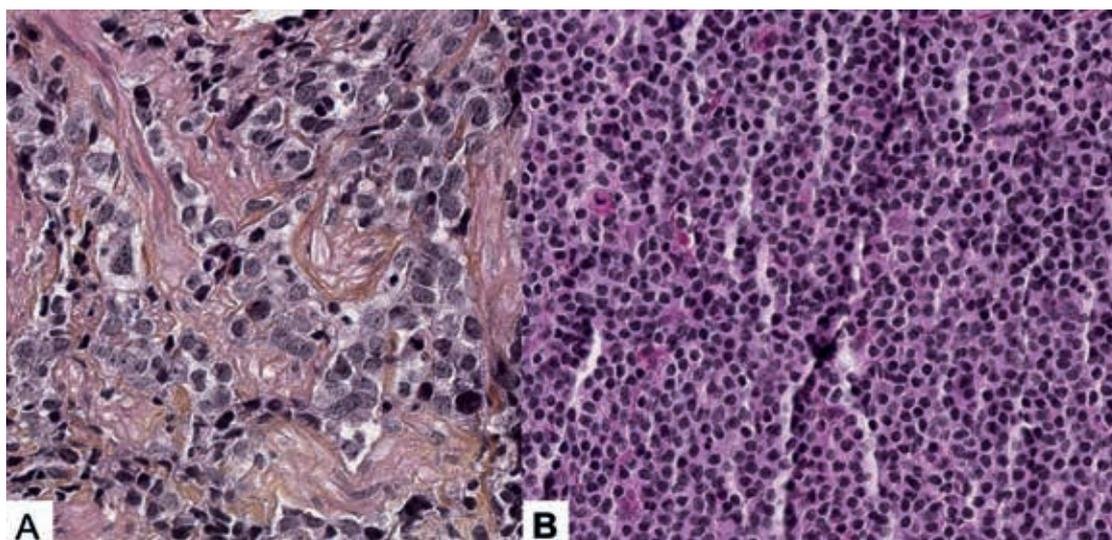


Figure 5 HPS - Taille des cellules - A. Lymphome diffus à grandes cellules B, cellules de grande taille ;
B. Lymphome de la zone marginale, cellules de petite taille

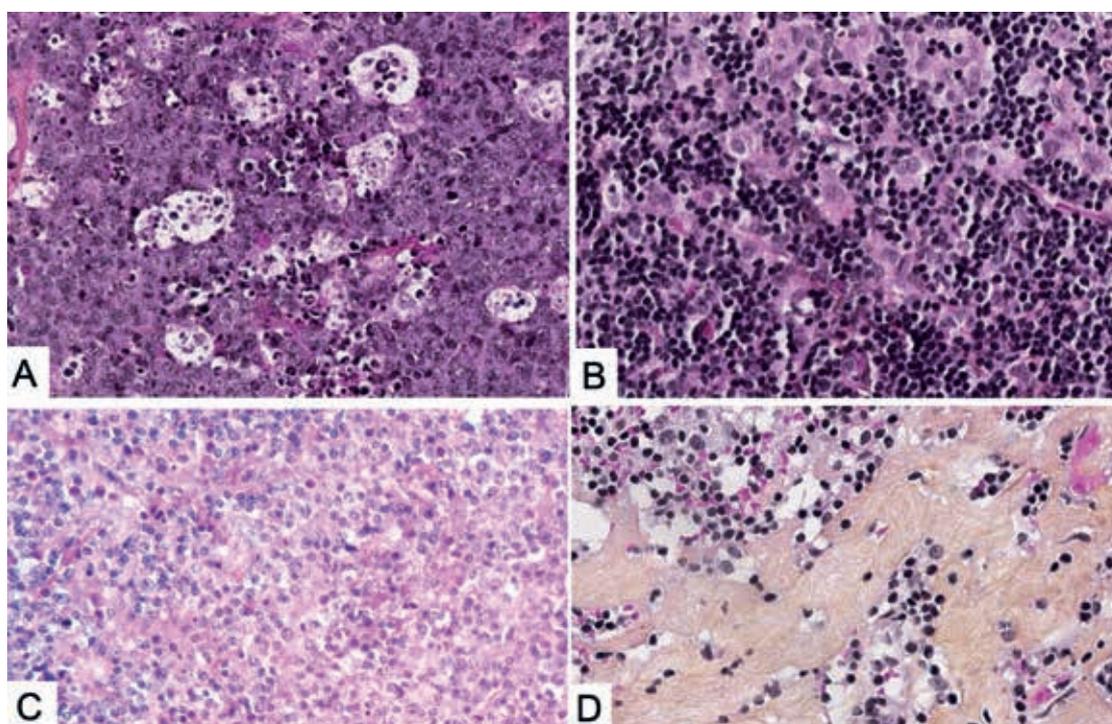


Figure 6 HPS - Microenvironnement - A. LDGCB avec nombreux macrophages (flèches épaisses) ;
B. Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes, avec cellules de Reed Sternberg (étoile) et environ-
nement lymphocytaire ; C. Lymphome T angio-immunoblastique avec nombreux éosinophiles (flèches fines) ;
D. Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire avec fibrose importante

Votre patient présente une prolifération lymphomateuse d'architecture nodulaire, constituée d'une majorité de cellules de petite taille, avec certaines cellules de plus grande taille. Le pathologiste complète sa première orientation diagnostique par des techniques d'immunohistochimie. Celles-ci permettent d'étudier chaque population et fournissent diverses informations, telles que

l'expression aberrante d'un marqueur (comme l'expression du CD5 par les lymphocytes B dans le lymphome lymphocytaire), une perte antigénique (telle que perte d'expression du CD5 ou CD7 dans les lymphomes T périphériques NOS), ou une répartition anormale des cellules dans le tissu. L'immunohistochimie permet également de quantifier l'expression de certains

antigènes pour établir le pronostic du lymphome : l'expression de Bcl2, de C-Myc et de p53 pour les lymphomes diffus à grandes cellules B, ou l'index de prolifération estimé par le Ki67 dans les lymphomes du manteau. Cependant, l'évaluation de ces marqueurs peut s'avérer complexe et comporte une part de subjectivité.

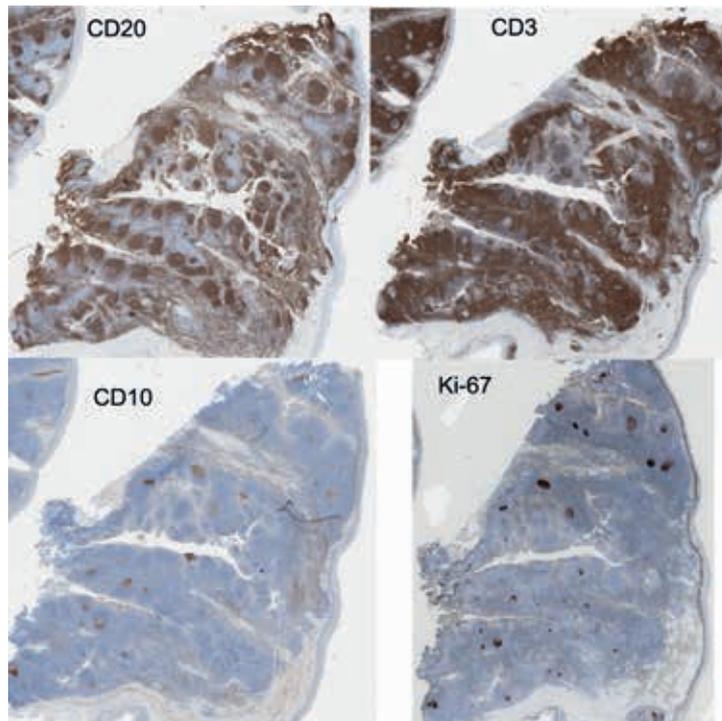


Figure 7 Immunohistochimie d'une amygdalite réactionnelle, non tumorale, avec une répartition physiologique des populations. Lymphocytes B présents en majorité dans les follicules, tandis que les lymphocytes T dans les zones interfolliculaires. Le CD10 souligne les LB des centres germinatifs.

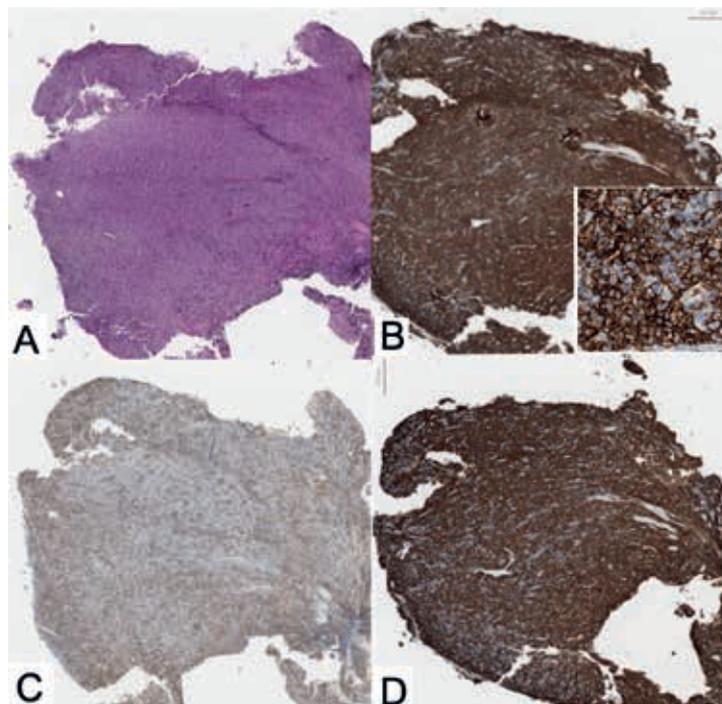


Figure 8 DLBCL ; A. HPS – Présence d'une architecture diffuse ; B. CD20 – Au faible et fort grossissement, marquant l'ensemble de l'infiltrat lymphomateux ; C. CD3 – Marquant les lymphocytes T du microenvironnement ; D. Bcl2 – Retrouvant une surexpression de Bcl2 par le lymphome.

Avec l'ensemble de ces données, le médecin pathologiste pose le diagnostic de lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL), ou lymphome de Poppema. Il transmet alors ce cas à

un laboratoire du réseau Lymphopath, afin de bénéficier d'une relecture. Cette démarche mène à la reclassification du lymphome dans environ 20 % des cas¹, grâce à une expertise dans les cas rares, et l'ac-

cès à des techniques de biologie moléculaire. L'absence de population monoclonale lymphocytaire est un argument solide en faveur d'une étiologie bénigne d'une adénopathie, tandis que la mise en évidence

d'anomalies moléculaires récurrentes par panel NGS permet de différencier entre deux lymphomes de bas grade.

Mais, ces techniques de pointe peuvent aussi être mises en défaut, notamment en raison d'un manque de matériel tumoral ou de situations *borderline*.

La relecture confirme le diagnostic suspecté. Cependant, dans l'intervalle, votre patient a été hospitalisé en réanimation pour hypercalcé-

mie maligne et progression rapide de la lésion pulmonaire. La clinique n'étant pas en faveur du diagnostic de NLPHL, le pathologiste accède à la biopsie pulmonaire initiale. Limité par la taille réduite du prélèvement, le pathologiste retrouve tout de même une disparition de l'architecture nodulaire et des lymphocytes B non tumoraux. Aidé par la clinique et cet autre prélèvement, il ajuste le diagnostic : au niveau pulmonaire, le NLPHL présente une transformation en lymphome B riche en cellules

T et histiocytes. Dans un second temps, des techniques de moléculaire seront réalisées (Figure 6-8).

L'avènement des techniques d'analyse moléculaire permet une compréhension plus approfondie de la pathogénèse des lymphomes, et entraîne l'actualisation des classifications^{2,3}. La séparation de lymphomes en nouveaux sous-types contribuera à rendre les essais cliniques plus homogènes, et de se rapprocher d'une médecine personnalisée.

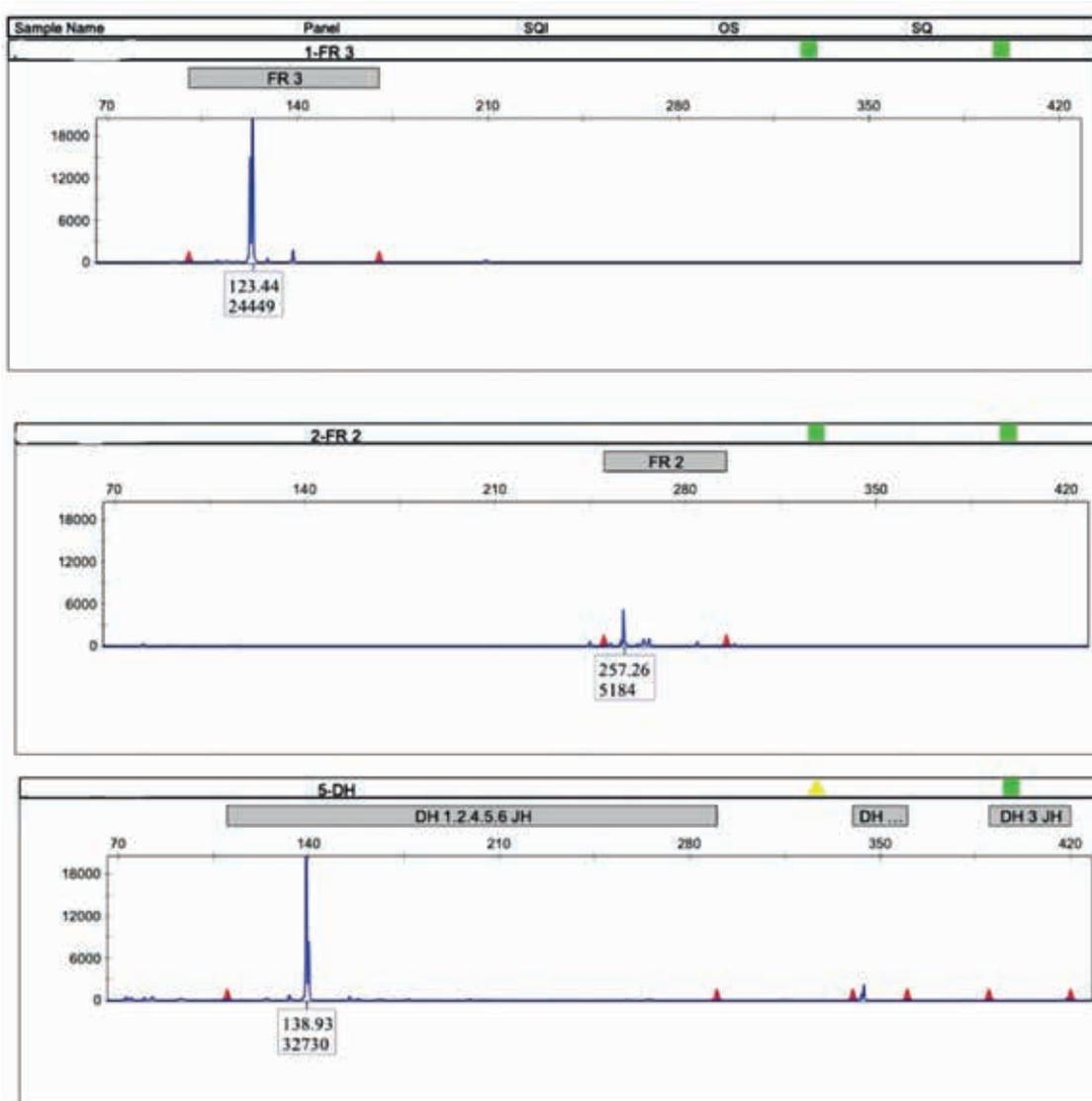


Figure 9 Clonalité lymphocytaire B – Le répertoire lymphocytaire B est créé grâce à la recombinaison des différents segments V, D et J des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères, permettant la création de 5 millions de possibilités d'immunoglobulines différentes. L'étude de la clonalité permet de rechercher la présence majoritaire d'une seule immunoglobuline (donc un seul lymphocyte B). En pratique, après extraction ADN du prélèvement histologique, des amorces PCR des segments V, D et J permettent d'amplifier ces séquences. Ensuite, une analyse des produits issus de la première étape recherche la présence d'une multitude de combinaisons différentes (polyclonal), ou alors la présence d'un seul variant en grande quantité (monoclonal). On peut faire l'analogie avec une électrophorèse des protéines et la recherche d'un composant monoclonal. L'analyse est souvent difficile, et confrontée à un témoin négatif. Ici, présence d'une population B monoclonale. FR2 et FR3 sont différentes régions du gène, étudiées pour augmenter la spécificité de la technique. Grâce à la ligne « 5-DH » on remarque que le réarrangement clonal est composé du cinquième segment D de la chaîne lourde (Heavy).

Nature du prélèvement : Biopsie masse médiastinale
% cellules pathologiques :

ADN génomique :

Prélèvement	Qualité technique séquençage */ Profondeur moyenne
Fixé (bloc :)	5/1753

*qualité définie en fonction du nombre de reads total, du % de reads alignés sur les cibles, de la profondeur moyenne, du nombre de duplicata PCR, du % de régions couvertes avec une profondeur > 1000X, de l'hétérogénéité de couverture); échelle 0-6 (6 meilleure qualité).

Altérations génomiques identifiées :

Gène	Ex on	c.DNA	Protéine	Type	Prof	% VAF**	Classe *
BTG1	1	c.145G>T	p.(Ala49Ser)	missense	4638	19,4	4
CD58	2	c.166T>G	p.(Trp56Gly)	missense	5507	36,8	4
IRF4	2	c.-8_7del	p.?	no-start	2897	64,3	4
ITPKB	2	c.-2C>T	p.(=)	Splice	1789	36,7	4
SOCS1	2	c.50C>T	p.(Ala17Val)	missense	3109	25,6	4
SOCS1	2	c.7G>A	p.(Ala3Thr)	missense	3297	14,1	4
SOCS1	2	c.258_265del	p.(His87Alafs*27)	frameshift	3308	28	4
SOCS1	2	c.428G>C	p.(Ser143Thr)	missense	3861	31,7	4
STAT6	12	c.1259A>C	p.(Asn420Thr)	missense	2684	40,7	4
STAT6	12	c.1249A>T	p.(Asn417Tyr)	missense	2570	42,5	4
TNFAIP3	3	c.474C>A	p.(Cys158*)	nonsense	3948	27,9	4
BTG1	1	c.104_136del	p.(Arg35_Glu46delinsGln)	inframe_33	6091	19,6	3
CD58	2	c.80_96delinsCC	p.(Ser27_Gln32delinsThr)	inframe_15	5383	29,2	3
HIST1H1E	1	c.490G>C	p.(Ala164Pro)	missense	4877	13,6	3
ITPKB	2	c.521_536delinsG	p.(Ser174_Pro179delinsCys)	inframe_15	3137	26,7	3
ITPKB	2	c.281G>C	p.(Gly94Ala)	missense	2427	27,5	3
ITPKB	2	c.307G>C	p.(Ala103Pro)	missense	2604	28,7	3
SOCS1	2	c.195_212del	p.(Arg66_Ser71del)	inframe_18	3623	34	3

Interprétation des variants via l'interface SnpSift DfM v4 avec OncoPrint v1.1. *Selon les standards et recommandations pour l'analyse de variants somatiques dans le cancer (Li et al. J Mol Diag 2017). **Classe 5= pathogénique, classe 4= probablement pathogénique, classe 3=incertain ** VAF : Variant Allelic Fraction. Seuls les SNV (mutations) ayant une VAF>1% sont rapportés (sauf le cas échéant pour des SNVs intégrés dans un profil mutational), les SNV bénins (polymorphismes, classe 1) et probablement bénins (classe 2) ne sont pas rapportés.

Analyse des variations du nombre de copie :

GENE	Nombre de copies	Chromosome	Type d'altération
PTPRD	3,6		9 GAIN

Figure 10 Panel NGS - Après extraction ADN, plusieurs gènes vont être séquencés selon le panel prédéfini, afin de rechercher des altérations génomiques orientant vers un sous-type de lymphome. Ici, profil mutationnel typique d'un lymphome B primitif du médiastin.

L'évolution de la discipline devra aussi se faire au rythme des nouvelles technologies. À l'instar d'autres domaines, l'intelligence artificielle a démontré son potentiel en hématopathologie, et constitue-

ra, dans les années à venir, une aide précieuse au diagnostic⁴.

Pour vous récompenser de votre attente, le pathologiste vous envoie une photo, afin de vous tester. Si

vous ne parvenez pas à reconnaître, n'hésitez pas à aller rencontrer vos collègues du laboratoire afin de leur demander !

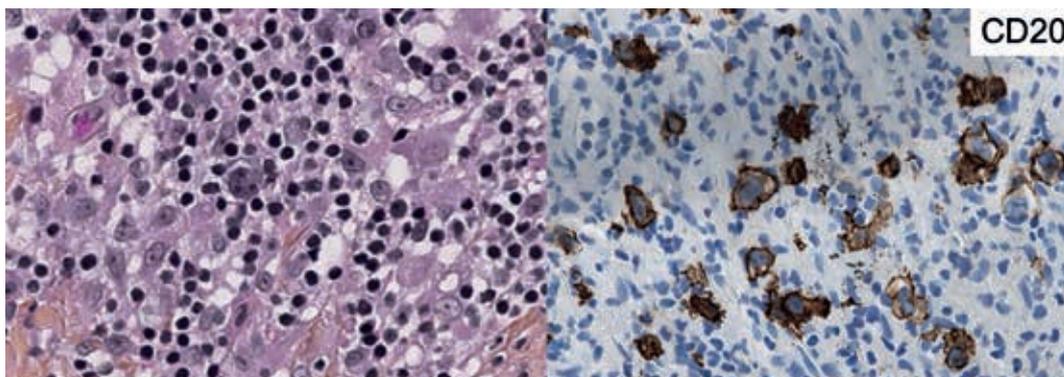


Figure 11 Photo mystère - À gauche, HPS environ x40 ; À droite, CD20

Références

1. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. J Clin Oncol. 2017;35(18):2008-2017.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.
4. Sryrkh C, Abreu A, Amara N, Siegfried A, Maisongrosse V, Frenois FX, et al. Accurate diagnosis of lymphoma on whole-slide histopathology images using deep learning. npj Digit Med. 2020;3.

L'IBRUTINIB EN PREMIÈRE LIGNE DU TRAITEMENT DU LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU DES MOINS DE 65 ANS : UN AVENIR PROMETTEUR

PREMIERS RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RANDOMISÉE MULTICENTRIQUE DE PHASE III TRIANGLE

IBRUTINIB COMBINED WITH IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION VERSUS IMMUNOCHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA (TRIANGLE): A THREE-ARM, RANDOMISED, OPEN-LABEL, PHASE 3 SUPERIORITY TRIAL OF THE EUROPEAN MANTLE CELL LYMPHOMA NETWORK

M. Dreyling, J. Doorduijn, E. Gine et al, The Lancet, 2024



Ambre DENINOLLE

Interne en Hématologie clinique des Antilles-Guyane, en exercice au CHU de Nantes

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) représente 5-7 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et s'exprime sous différentes formes (LCM in situ, classique, pléiomorphe ou blastoïde) dont l'évolution varie également d'indolente à rapidement progressive. Concernant les formes agressives, plus de 80 % des LCM présentent des localisations extra-nodulaires.

L'autogreffe a prouvé son intérêt dans le traitement des lymphomes à cellules du manteau depuis quelques années maintenant. Ainsi en France, chez les patients de moins de 65 ans éligibles à l'autogreffe, le choix du traitement de 1^{er} ligne repose sur 4 cures de R-DHAOx/R-DHAC puis une autogreffe conditionnée par R-BEAM suivie d'une maintenance par Rituximab pendant 3 ans avec un impact sur la survie sans progression et sur la survie globale¹⁻³.

Alors que l'apport de l'ibrutinib et autres IBTK dans les lymphomes à cellules du manteau réfractaires ou en rechutes n'est plus à prouver, l'essai de phase 3 SHINE⁴ a récemment montré son efficacité en 1^{er} ligne en association avec la Bendamustine et le Rituximab suivi d'un traitement d'entretien par Rituximab chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau de 65 ans ou plus sans possibilité d'autogreffe de CSH. Mais qu'en est-il chez les patients de moins de 65 ans en 1^{er} ligne avec ou à la place de l'autogreffe de CSH ?

Méthode

L'essai TRIANGLE est un essai de cohorte prospective randomisé multicentrique mené sur 165 centres (secondaires, tertiaires) de 14 pays (dont 13 en Europe). Il concernait les patients de moins de 65 ans, atteints d'un lymphome à cellules du manteau de stade II à IV sans traitement préalable. L'objectif était de comparer trois groupes randomisés (1:1:1) : le groupe contrôle traité par chimiothérapie puis autogreffe (groupe A) ; le groupe A+I avec ajout d'Ibrutinib (J1-J19) à la chimiothérapie puis autogreffe ; et le groupe I recevant l'Ibrutinib en association aux cycles de chimiothérapie sans autogreffe. Les autogreffes étaient conditionnées par THAM/BEAM/TEAM. Dans chacun des groupes une maintenance par Rituximab +/- Ibrutinib

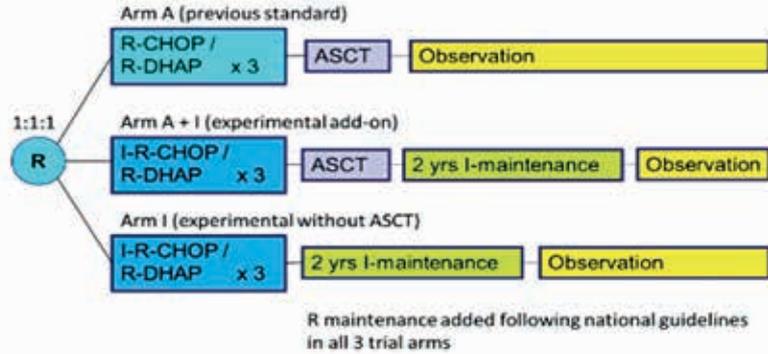


Figure 1 : Design de l'essai clinique

selon le groupe de randomisation pouvait être instaurée au choix du centre. L'essai était un essai de supériorité évaluant 3 hypothèses statistiques : supériorité de A+I par rapport à I, supériorité de A+I par rapport à A et supériorité de A par rapport à I.

La survie sans échec était le critère de jugement principal, les analyses étaient réalisées en intention de traiter et intention de traiter modifié.

Résultats

De juillet 2016 à décembre 2020, 870 patients ont été randomisés dans les différents groupes : 288 dans le groupe A, 292 dans le groupe A+I et 290 dans le groupe I. La plupart des patients étaient des hommes (76 %, représentatif de la population d'intérêt)⁵, et l'âge médian de 57 ans. L'essentiel des patients (85 %) avait un MIPI de risque faible ou intermédiaire. Après un suivi médian de 31 mois, la survie sans échec était significativement supérieure pour le groupe A+I (88 %) par rapport au groupe A (72 %) (figure 2), sans impact de la forme cytologique, ou de la maintenance (ou non) par Rituximab (figure 2). En revanche le bénéfice de l'apport de l'Ibrutinib à l'autogreffe était d'autant plus important dans les sous-groupes de patients de haut risque biologique (MIPI combiné élevé ou p53 > 50 %).

Parallèlement les patients traités dans le groupe contrôle (A) n'ont pas montré de meilleure survie sans échec que ceux traités dans le groupe I, quel que soit le sous-groupe d'analyse. Il en est de même pour la survie sans progression. Concernant la survie globale à 3 ans, elle est également supérieure dans les groupes avec Ibrutinib (groupe A+I

91 % et groupe I 92 %) par rapport au groupe contrôle autogreffe (86 %).

En cumulant les taux de réponse complète (RC) des groupes A+I et I, 45 % des patients sous Ibrutinib étaient en RC contre 36 % de ceux sans Ibrutinib. En revanche, cette tendance semble moins franche sur les taux de survie globale avec respectivement 98 % en cumulant les groupes traités par Ibrutinib vs 94 % pour le groupe des patients autogreffés sans IBTK associés, bien que cette analyse soit encore précoce.

Les effets indésirables de grade 3-5 concernaient principalement l'héματο-toxicité (anémie et thrombopénie) : 71 % des patients traités par R-CHOP/R-DHAC seul et 76 % du groupe A+I. Au cours de l'autogreffe, l'héματο-toxicité de grade 3-5 concernait 59 % des patients sans distinction de groupe de traitement (A ou A+I), suivi par la toxicité digestive (environ 20 %). Les infections concernaient 20 % des patients sous Ibrutinib et 17 % des patients autogreffés sans Ibrutinib.

Durant la phase d'induction, la mortalité non liée à la rechute était similaire entre les groupes : un patient

est décédé de diarrhées de grade V, un autre de méléna et un dernier d'une infection pulmonaire. Dans le groupe avec Ibrutinib, un patient est décédé d'une infection pulmonaire et un autre s'est suicidé. Pendant l'autogreffe, les taux de décès étaient comparables (2 %), principalement dus à des complications infectieuses (sepsis et pneumopathie).

Au cours de la phase de maintenance, les décès dus à des infections graves étaient similaires dans les trois groupes de comparaison (1 %), principalement des infections à Coronavirus chez les patients sous Ibrutinib. Il n'y avait pas de surincidence des décès liés à des complications cardiovasculaires dans le groupe traité par Ibrutinib (0,5 % vs 0,5 % dans le groupe sans maintenance et 0 % dans le groupe Rituximab).

Pendant la phase de maintenance une sous-analyse a montré une meilleure durée de rémission en cas d'ajout du Rituximab à l'Ibrutinib respectivement 72 % vs 49 % dans le groupe A+I et 33 % dans le groupe I. On retiendra cependant un risque infectieux majoré avec plus de 60 % d'infections dont la moitié de grades 3-5.

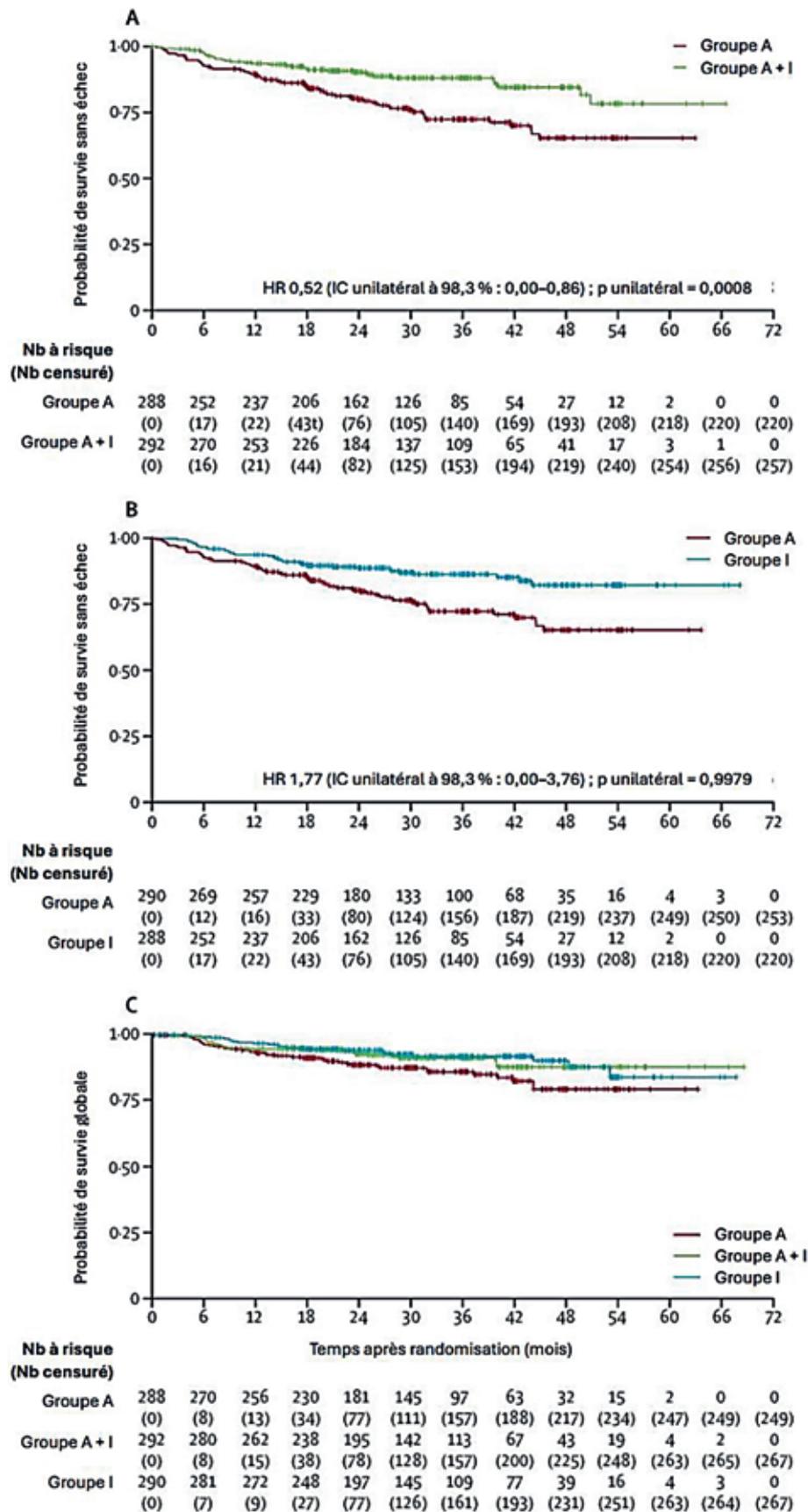


Figure 2 : Survie sans échec des groupe A+I vs groupe A (A), groupe A vs groupe I et survie globale de chaque groupe (C)

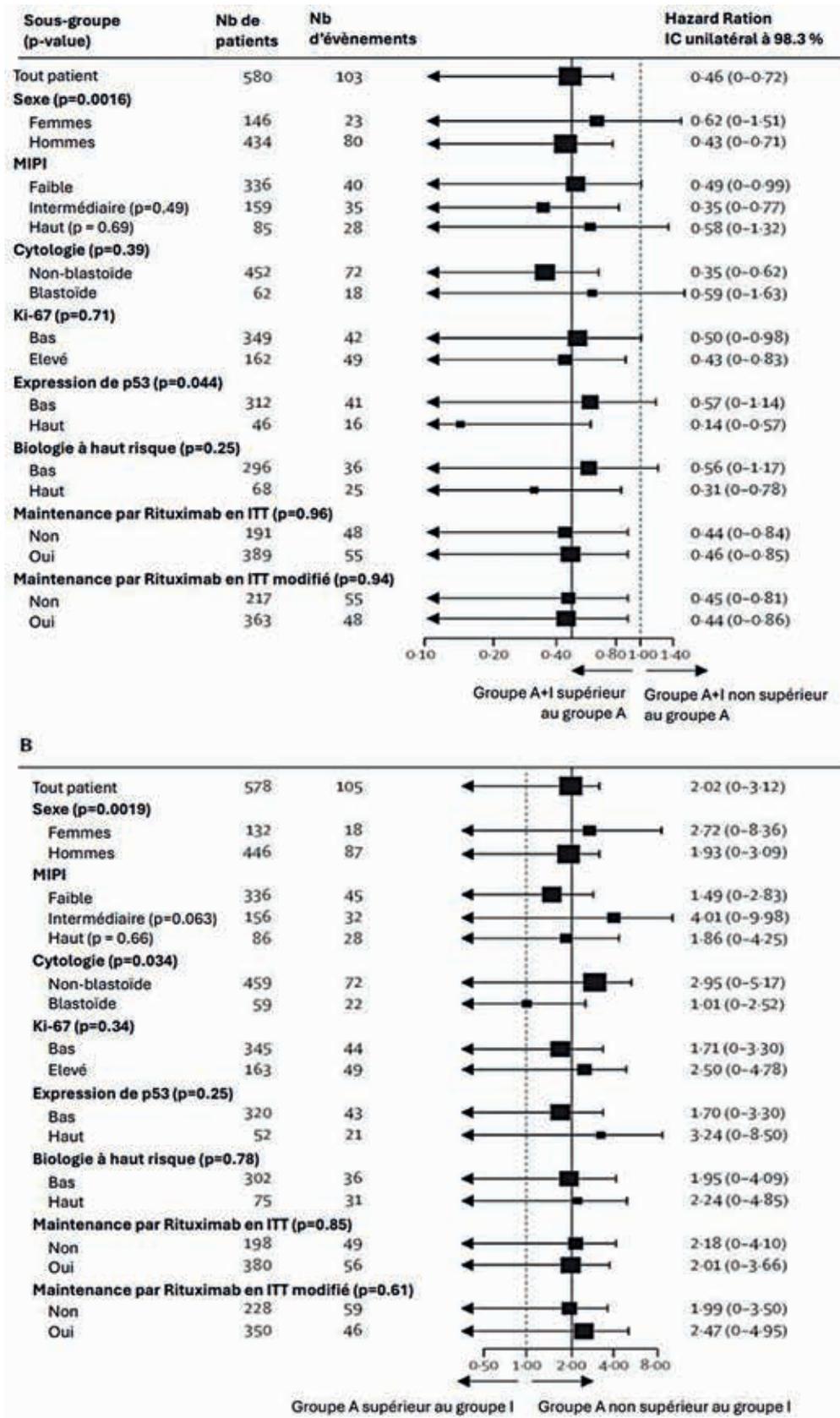


Figure 3 : Forest plot de l'analyse en sous-groupes de la survie sans échec dans les groupe A+I vs groupe A (A) et groupe A vs groupe I (B)

Discussion

L'essai TRIANGLE a montré une amélioration de la survie sans échec ainsi que de la survie globale via l'ajout de l'ibrutinib à la polychimiothérapie du lymphome à cellule du manteau en 1^{er} ligne des patients jeunes. Plus particulièrement dans les groupes de patients mutés p53. Le choix de la survie sans échec comme critère de jugement principal permettait de prendre en compte la stabilité de la maladie, un facteur connu pour être de mauvais pronostic dans le lymphome du manteau. À noter que, sur le plan méthodologique, les auteurs ont bien anticipé et corrigé le phénomène d'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests.

Cependant, alors que les résultats de la cohorte LyMa suggèrent la supériorité d'une chimiothérapie

d'induction comportant des sels de platine et notamment du R-DHAOx, bien moins néphrotoxique^{3,6}. Il est donc dommage qu'il n'apparaisse pas dans les différents groupes comparatifs. Par ailleurs, l'exclusion des patients sous anticoagulants, en plus d'induire un biais de sélection laisse la question en suspens dans cette population non négligeable en hématologie. C'est un point sur lequel il faudra rester vigilant en pratique clinique.

La comparaison des résultats des patients traités par autogreffe + ibrutinib vs ibrutinib, non encore disponible dans l'article a fait l'objet d'une présentation au congrès de la Société Américaine d'Hématologie de 2024. Les résultats confirment la supériorité de l'ibrutinib sans auto-

greffe par rapport au traitement par autogreffe seul à la fois en termes de PFS et d'OS. Le schéma intensification/autogreffe n'a donc pas montré de supériorité et présente des effets indésirables non négligeables. On assiste donc à un vrai changement de paradigme avec la possibilité d'une redéfinition des recommandations de 1^{er} ligne de traitement des LCM des patients « fit » dans un avenir proche afin de privilégier un traitement par ibrutinib+R-polychimiothérapie suivi d'une maintenance par ibrutinib de 2 ans et sans autogreffe.

La demande d'AMM dans cette indication a été soumise.

Une affaire à suivre...

Bibliographie

1. Hermine O, Jiang L, Walewski J, Bosly A, Thieblemont C, Szymczyk M, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2023;41(3):479-84.
2. Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S, Hübel K, Thieblemont C, Metzner B, et al. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1 sept 2021;8(9):e648-57.
3. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 sept 2017;377(13):1250-60.
4. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2022;386(26):2482-94.
5. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. juill 2017;28:iv62-71.
6. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. juill 2021;56(7):1700-9.

LE BLINATUMOMAB DANS LA LAL-B MRD NÉGATIVE DE L'ADULTE

BLINATUMOMAB FOR MRD-NEGATIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

M.R. Litzow, Z. Sun, R.J. Mattison et al, *The New England Journal of Medicine*, 2024



Enzo FRANKOWSKI

Interne en Hématologie clinique
CHU de Nantes

Introduction

Ces dernières années de grandes avancées thérapeutiques ont été réalisées dans la leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B). Elles ont été marquées par le développement de schémas de traitement d'inspiration pédiatrique chez l'adulte¹, le suivi de la leucémie par la maladie résiduelle (MRD) permettant de guider la stratégie thérapeutique et l'avènement des immunothérapies dont les anticorps bispécifiques² et conjugués³ ainsi que les CAR-T anti-CD19⁴.

Résultats

De 2013 à 2019, 488 patients ont été inclus dans cet essai multicentrique (Israël, Canada et USA), et 395 patients (85 %) ont obtenu une RC1 après l'induction. Cent-neuf patients (27 %) n'ont pas poursuivi l'essai pour cause de mortalité, rechute ou effet indésirable. Parmi les 286

Il existe néanmoins dans la LAL-B une hétérogénéité pronostique en fonction de l'âge des patients avec de meilleures réponses aux traitements dans la population pédiatrique en comparaison à la population adulte⁵. Les immunothérapies dont le Blinatumomab (anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-CD3) apparaissent prometteuses dans toutes les catégories d'âge⁶ et confèrent une efficacité thérapeutique et une bonne tolérance clinique notamment chez les sujets plus âgés⁷.

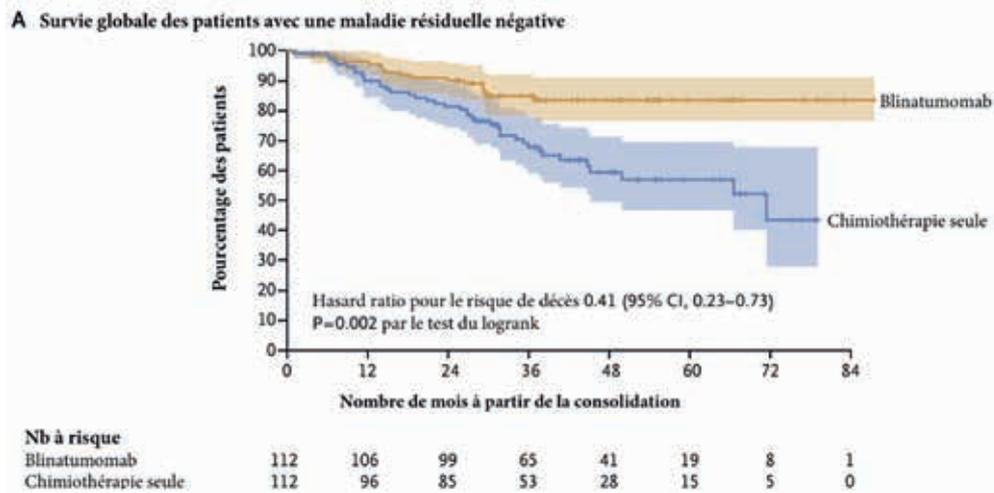
Le Blinatumomab a déjà fait la preuve de son efficacité dans la LAL-B sans chromosome de Philadelphie (Ph-) dans les situations de rechute ou de maladie réfractaire de l'adulte⁸. Cet essai de phase 3, randomisé (1:1), ouvert, a pour objectif principal d'évaluer l'intérêt en survie globale de l'ajout du Blinatumomab en première ligne de consolidation chez les patients adultes âgés de 30 à 70 ans, atteints de LAL B Ph -, en rémission complète avec une maladie résiduelle négative (seuil de détection < 0,01%) en cytométrie en flux.

patients restants, 62 gardaient une MRD positive en CMF.

Après l'intensification, le groupe d'étude final est constitué de 224 patients présentant une LAL-B en RC avec MRD négative et ont été randomisés en 112 patients dans chaque bras.

Le schéma de traitement comportait 2 inductions de chimiothérapie suivies d'une intensification à l'issue de laquelle la MRD était évaluée, puis une consolidation par blocs et enfin un traitement de maintenance. Les patients avec une MRD négative (MRD-) en post intensification étaient randomisés dans le groupe Blinatumomab et recevaient les quatre mêmes blocs de consolidations de chimiothérapie, dans lesquels étaient incorporées quatre cures de Blinatumomab à posologie de 28 µg/j durant 28 jours (deux cures avant la première consolidation de chimiothérapie, une entre les blocs 3 et 4 ainsi qu'une cure avant la chimiothérapie de maintenance). La randomisation était stratifiée sur l'âge (< ou > 55 ans), le statut CD20, l'utilisation du rituximab et si l'allogreffe était indiquée en RC.

En termes d'efficacité, l'objectif principal a été atteint, la survie globale à 3 ans a été mesurée à 85 % dans le groupe Blinatumomab et 68 % dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,002).



Des résultats similaires ont été obtenus en survie sans rechute à 3 ans avec (80 % dans le groupe Blinatumomab vs 64 % dans le groupe chimiothérapie seule).

	Critère observé	Groupe Blinatumomab n = 112	Groupe chimiothérapie seule n = 112	Significativité
Critère de jugement principal	Survie globale à 3 ans	85 %	68 %	Hasard ratio pour le risque de décès, 0.41; [0.23 to 0.73] 95% [IC]
Critère de jugement secondaire	Survie sans rechute à 3 ans	80 %	64 %	Hasard ratio pour le risque de rechute ou de décès, 0.53; [0.32 to 0.87] 95% [IC]
Autres données de l'étude	Décès	17 au total 8 attribués à la maladie 9 non liés à la maladie	40 au total 31 attribués à la maladie 7 non liés à la maladie	Non renseignée
	Nombre de patients allogreffés	28	32	Non renseignée
	Toxicité liées aux traitements durant la consolidation			Non renseignée
	Neurologique ≥ Grade 3	23 %	5 %	
	Neutropénie ≥ Grade 3	51 %	77 %	
	Thrombopénie ≥ Grade 3	44 %	61 %	
	Aplasie fébrile ≥ Grade 3	15 %	20 %	
Sepsis ≥ Grade 3	Quatre grade 4 et un grade 5	Six grade 4 et un grade 5		

Par ailleurs, à titre exploratoire, les analyses en sous-groupe ont montré que le bénéfice apparaissait plus marqué dans la population de moins de 55 ans avec une survie médiane à 3 ans de 95 % dans le groupe Blinatumomab contre 70 % dans le groupe chimiothérapie. Dans la population des patients de plus de 55 ans, la survie médiane à 3 ans

était de 70 % dans le groupe Blinatumab contre 65 % dans le groupe chimiothérapie seule.

Concernant les analyses en sous-groupes, il apparaît que les patients de moins de 55 ans ainsi que les patients de risque moléculaire défavorable bénéficient du Blinatumomab de façon significative

Le profil de toxicité entre les deux groupes semble comparable pour les toxicités hématologiques, et les risques infectieux, avec un surrisque d'évènements neurologiques et psychiatriques dans le groupe Blinatumomab (23 % d'effet secondaire neurologique \geq grade 3).

Conclusions et perspectives

Cet essai montre l'efficacité en survie globale, du Blinatumomab, en consolidation des LAL B Ph- MRD-chez l'adulte de 30 à 70 ans. Le Blinatumomab pourrait donc devenir le traitement de consolidation de toutes les LAL B Ph- et non plus seulement dans les groupes avec une maladie résiduelle positive ou pour les patients en rechute de la maladie.

Cet essai chez l'adulte est concordant avec un essai pédiatrique publié cette même année dans le NEJM également, évaluant l'ajout du Blinatumomab en survie sans rechute, en première ligne de traitement de la LAL B Ph- chez l'enfant de 1 à 10 ans (phase 3, randomisée en 1 : 1, n=1440). Il est retrouvé avec l'ajout de deux cycles de Blinatumomab en plus de la chimiothérapie standard,

une survie sans rechute à trois ans de 96 % contre 87,9 % sans l'immunothérapie⁹.

Le Blinatumomab est donc bien en passe de devenir un standard de traitement de la LAL B Ph- dans toutes les catégories d'âge.

Références

1. Stock et al., « A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia ».
2. Kantarjian et al., « Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia », 2 mars 2017.
3. Kantarjian et al., « Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia ».
4. Porter et al., « Chimeric Antigen Receptor T Cells Persist and Induce Sustained Remissions in Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia ».
5. Siegel et al., « Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia ».
6. Hogan et al., « Children's Oncology Group AALL1331 »; Litzow et al., « Consolidation Therapy with Blinatumomab Improves Overall Survival in Newly Diagnosed Adult Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Measurable Residual Disease Negative Remission ».
7. Advani et al., « SWOG 1318 ».
8. Kantarjian et al., « Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia », 2 mars 2017.
9. Gupta et al., « Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children ».

SYNDROME D'HYPERVISCOSITÉ (SHV)



Dr Pierre-Edouard DEBUREAUX
Hématologue et Doctorant sur la maladie de Waldenström inflammatoire, Paris



Bénédicte PIRON
Interne en Hématologie
CHU de Nantes



Dr Alexis TALBOT
MCU-PH
Service immuno-hématologie
Hôpital Saint-Louis AP-HP
Université Paris Cité

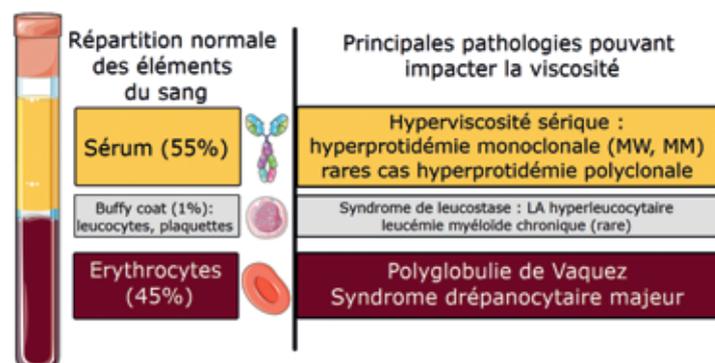
Points clés



- Le SHV est une urgence médicale liée à une viscosité sanguine excessive causant un ralentissement du flux sanguin par un excès de protéines ou de cellules.
- Les manifestations cliniques reposent sur la triade : Troubles visuels + Hémorragies muqueuses + Signes neurologiques (céphalées, coma).
- Les causes principales sont la maladie de Waldenström (MW), le myélome multiple (MM), les cryoglobulinémies pour le SHV sérique et les polyglobulies pour le SHV cellulaire.
- La recherche étiologique est principalement biologique (NFS, électrophorèse).
- Pour le SHV sérique, la suspicion clinique sera confirmée par un fond d'œil en urgence et non une mesure de la viscosité. La NFS est l'examen diagnostique pour les SHV cellulaires.
- Le traitement en urgence est des échanges plasmatiques pour les causes sériques et des saignées pour les polyglobulies.

Définitions et étiologies

Ce syndrome peut résulter de l'augmentation de deux types d'éléments dans le sang : les protéines sériques dans le cas du SHV sérique, et les éléments cellulaires (érythrocytes, leucocytes) dans le « SHV cellulaire ». Attention les leucémies aiguës (LA) hyperleucocytaires sont à l'origine du syndrome de leucostase qui diffère dans sa physiopathologie, sa clinique et sa prise en charge. La drépanocytose modifie la viscosité mais ne rentre pas dans le cadre du SHV.



Résumé des causes (illustré de Debureau et al.[1])

Le SHV résulte d'une augmentation pathologique de la viscosité sanguine par hyperprotidémie ou hypercellularité, provoquant une résistance mécanique à l'écoulement et des symptômes liés à la stagnation ou à des phénomènes d'extériorisation (effet « soupape »). Les saignements se localisent principalement dans les petites veinules, où la viscosité est maximale, contrairement aux capillaires où la déformabilité des globules rouges limite cet effet. La fragilité de l'épithélium des veinules explique les localisations fréquentes des saignements : nez, cavité buccale, rétine, voire tube digestif et périphérie cérébrale.

1. Évaluation clinique

Triade classique (ophtalmo/hémorragies muqueuses/neurologique), souvent associée à d'autres symptômes variés (asthénie) et parfois graves dont voici une liste exhaustive :

○ Troubles visuels :

Diplopie, myodopsies, baisse de l'acuité visuelle, ophtalmoplégie.

○ Hémorragies :

Gingivorragies et épistaxis fréquentes. Les localisations digestives ou cérébrales sont exceptionnelles mais graves.

○ Atteintes neurologiques :

Céphalées, vertiges, acouphènes, confusion, voire coma dans les formes sévères.

○ Autres complications :

Insuffisance cardiaque droite, pancréatite aiguë pour les SHV sérique ; érythrose faciale, prurit à l'eau, splénomégalie dans les polyglobulies ; splénomégalie/priapisme dans les LMC hyperleucocytaire.

2. Évaluation diagnostique

- Fond d'œil pour le SHV sérique : Permet de visualiser des veinules rétinienne dilatées et tortueuses avec un ralentissement du flux pour le diagnostic positif et faire le bilan des complications (œdèmes maculaires, papillaires, hémorragies rétinienne, décollement séreux maculaire voire occlusion de la veine centrale de la rétine). Il faudra prévoir un contrôle à distance car possible séquelle.
- Examens biologiques initiales étiologiques et des complications :
 - Protidémie, électrophorèse et immunofixation des protéines sériques +/- envoi à 37° avec recherche de cryoglobulinémie si suspicion (nécrose cutanée, neuropathie, ...).
 - NFS/ frottis sanguin avec recherche d'hématies en rouleaux ou de polyglobulie avec Ht > 49 % (Homme) et > 48 % (Femme) ou d'hyperleucocytose (> 100 G/L).
 - Biochimie (Ionogramme, calcémie, créatinine), test de coagulation (TP, TCA, fibrinogène)

dont un temps d'occlusion plaquettaire car possible Willebrand acquis en cas de gammopathie monoclonale avec forte masse tumorale (Warning : artefacts de laboratoire liés à l'hyperviscosité : anémie de dilution [> 10 g/dL], hyponatrémie, hyperphosphorémie, dyscalcémie, dyskaliémie, TP bas, TCA allongé).

- Bilan pré-échange plasmatique : Sérologies virales, groupe, RAI, ECG.
- Pas de mesure de la viscosité (pas de seuil reconnu diag/pro-no/théranostique).

3. Prise en charge thérapeutique

Mesurer poids/taille pour les échanges plasmatiques (EP). En pratique, EP quotidiens (< 3 pour contrôle des symptômes), contre albumine 5 %, +/- PFC en fin d'EP (si contexte hémorragique) et pas de fibrinogène car pro-thrombotique.

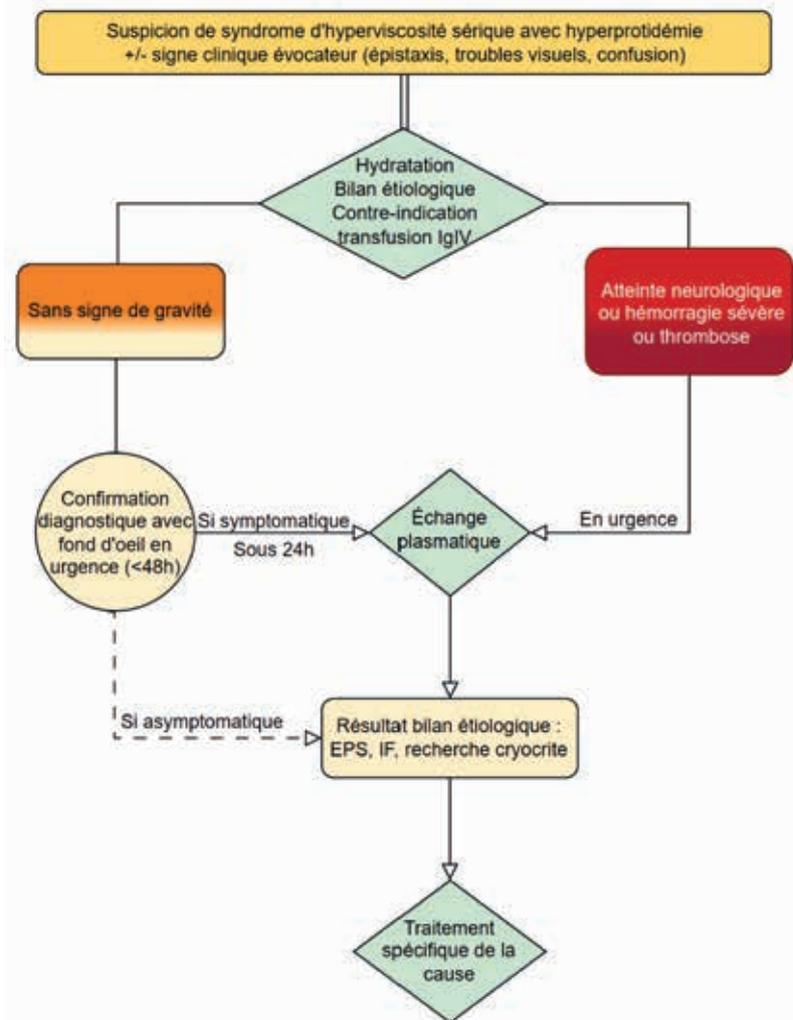
Après l'urgence à adapter selon la cause, SHV sérique (diagnostic sur fond d'œil)

- Maladie de Waldenström : Bendamustine puis Rituximab (risque d'effet flare-up du pic et majoration des symptômes si Rituximab débuté en premier).
- Myélome : Triplette ou quadruplette selon âge physiologique (dexaméthasone, inhibiteurs de protéasomes permettent une baisse rapide du pic).
- Cryoglobulinémie de type I : Traitement du clone lympho et/ou plasmocytaire sous-jacent.
- Causes polyclonales : l'EP est le seul traitement en urgence puis traitement de la cause.

SHV cellulaire (diagnostic positif sur les hypercytoses : polyglobulie / hyperleucocytose)

Polyglobulie : Saignées avec un objectif d'hématocrite < 45 % +/- cytoréducteur.

LMC hyperleucocytaire non acutisée : Aracytidine forte dose si priaspime (urgence fonctionnelle. Sinon, cytoréduction par hydroxyurée puis ITK.



Logigramme du SHV sérique en urgence (selon Debureaux et al.[1])

Bibliographie

1. Debureaux P-E, Parquet N, Brignier AC, Elessa D, Lemiale V, Siguret V, et al. Le syndrome d'hyperviscosité sérique : mise au point en 2024. La Revue de Médecine Interne 2024;45:759-66. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2024.07.008>.

PROFIL DE MÉTHYLATION DE L'ADN DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES ET RÉPONSE CLINIQUE À L'AZACITIDINE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE



Abdessamia GANDOU

Interne en Hématologie
CHU de Grenoble

DNA METHYLATION PROFILING OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES AND CLINICAL RESPONSE TO AZACITIDINE: A MULTICENTRE RETROSPECTIVE STUDY

Aleix Noguera-Castells, Ignacio Campillo-Marcos, Veronica Davalos et al. British Journal of Haematology, 2024

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un groupe hétérogène de maladies, touchant essentiellement les sujets âgés. Ils sont caractérisés par une hémato-poïèse inefficace aboutissant à des cytopénies sanguines et un risque accru de progression vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM)¹⁻³.

Les analyses de séquençage du génome entier ont identifié des mutations dans plusieurs gènes régulateurs de la méthylation de l'ADN, tels que *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1* et *IDH2*¹⁻³. De plus, les études épigénétiques du SMD ont montré l'existence d'un profil de méthylation aberrant chez

les patients en comparaison aux sujets sains⁴, donnant un rationnel à l'utilisation d'agents hypométhylants (HMA) comme l'azacitidine en traitement des SMD de haut risque.

Une des limites de ce type de traitement est le faible taux de réponse qui est obtenue chez seulement 40 à 50 % des patients atteints de SMD de haut risque¹⁻³. Bien que plusieurs biomarqueurs potentiels de réponse à l'azacitidine dans les SMD aient été proposés, un profil global et complet du méthylome de l'ADN des échantillons de SMD traités par HMA avant et après le traitement n'a pas été rapporté.

Il s'agit d'une étude descriptive d'épigénétique visant à comparer les profils de méthylation de l'ADN des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) avant et après traitement par des agents hypométhylants (HMA), en fonction de leur réponse au traitement. L'objectif secondaire de cette étude est d'identifier une signature de méthylation de l'ADN qui serait capable de prédire l'efficacité du traitement, et ce, dès le diagnostic.

Matériels et méthodes

L'étude inclut 43 patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), avec 86 échantillons appariés de moelle osseuse recueillis avant et après traitement par azacitidine. Les profils de méthylation de l'ADN ont été générés à l'aide de la puce Infinium HumanMethyla-

tionEPIC (EPIC/850k). Les scores de méthylation (β et M-valeurs) ont été obtenus après un contrôle de qualité, une normalisation et un filtrage des fichiers bruts (IDATs)⁵. Le score global de la méthylation a été évalué en calculant le nombre de sites hyperméthylés. Les positions CpG

différentiellement méthylées (DMPs) ont été identifiées en calculant les différences de valeurs moyennes de β entre les groupes et en ajustant un modèle de régression linéaire avec limma, en tenant compte de l'effet de lot comme covariable.

Un modèle de classification a été entraîné avec les DMPs en utilisant un algorithme de forêt aléatoire. La performance du modèle a été évaluée par la courbe ROC (receiver operating characteristic). Les p-va-

lues pour les variables clinico-pathologiques ont été calculées en utilisant le test exact de Fisher ou le test du chi-carré pour les variables dichotomiques ou catégorielles. Les comparaisons de méthylation

globale entre les groupes ont été effectuées avec le test bilatéral de Mann-Whitney-Wilcoxon. La signification statistique était définie par une p-value < 0,05.

Résumé des résultats et discussion

La cohorte était composée majoritairement de patients âgés (plus de 70 ans pour 66,7 % des patients), les SMD étaient principalement classés en haut risque à très haut risque se-

lon l'IPSS-R (76,7 %) et les patients recevaient en médiane six cycles de traitement.

Le taux de réponse à l'azacitidine était de 58,1 %, ce qui concorde avec

les résultats d'autres études¹⁻³ et la durée médiane de la réponse était de 10 mois.

Profil épigénétique (850k)



86 prélèvements de moelle appariés : pré et post traitement

Patients répondeurs



Patients non répondeurs



Figure 1 : Contenu global de la méthylation de l'ADN

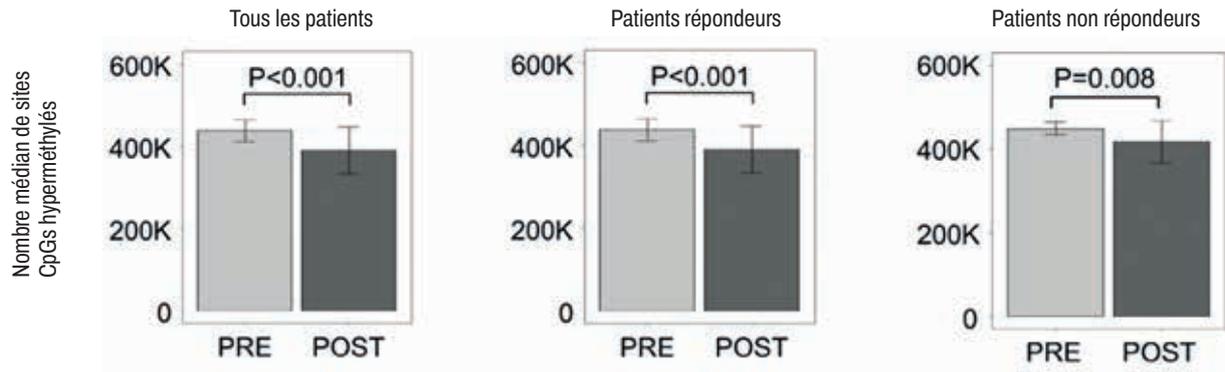
L'étude a d'abord déterminé le contenu global de la méthylation de l'ADN en calculant le nombre de sites CpG hyperméthylés (β -valeur > 0,66) pour chaque patient et chaque condition (pré et post-traitement).

Comme prévu, l'agent hypométylant (HMA) a induit une réduction globale de la méthylation de l'ADN dans

les échantillons post-traitement par rapport au groupe pré-traitement, comme en témoigne la diminution significative du nombre moyen de CpG hyperméthylés. Cette diminution de la méthylation a été observée dans tous les loci génomiques classés par densité et contexte CpG, tels que les zones riches en CpG

(îlots CpG), les loci voisins des îlots CpG (étagères et rives CpG) et les régions pauvres en CpG (open sea).

CpGs totaux



Îlots CpGs

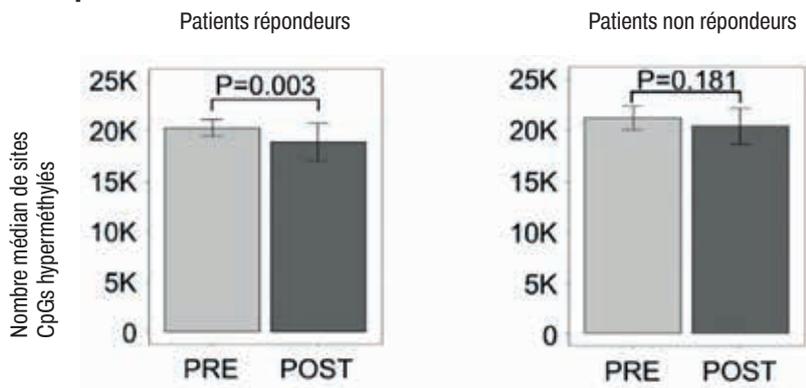


Figure 2 : Différences de profil de méthylation entre les patients répondeurs et non-répondeurs

L'effet hypométhyliant était globalement plus important chez les répondeurs aux HMA ($p < 0,001$) que chez les non-répondeurs (p -valeur = $0,008$). Les patients répondeurs aux HMA ont montré une réduction significative des sites hyperméthylés situés aux îlots CpG ($p = 0,003$), cette réduction n'est pas observée chez les patients SMD réfractaires au traitement à l'azacitidine (p -valeur = $0,181$). Pour les autres sites CpG, aucune différence n'a été observée entre répondeurs et non-répondeurs, les deux groupes montrant des événements significatifs d'hypométhylation suite à l'utilisation de l'azacitidine (p -valeur $< 0,05$).

Sites CpG individuels

Quatorze loci CpG ont été identifiés comme étant hypométhylés uniquement dans les échantillons

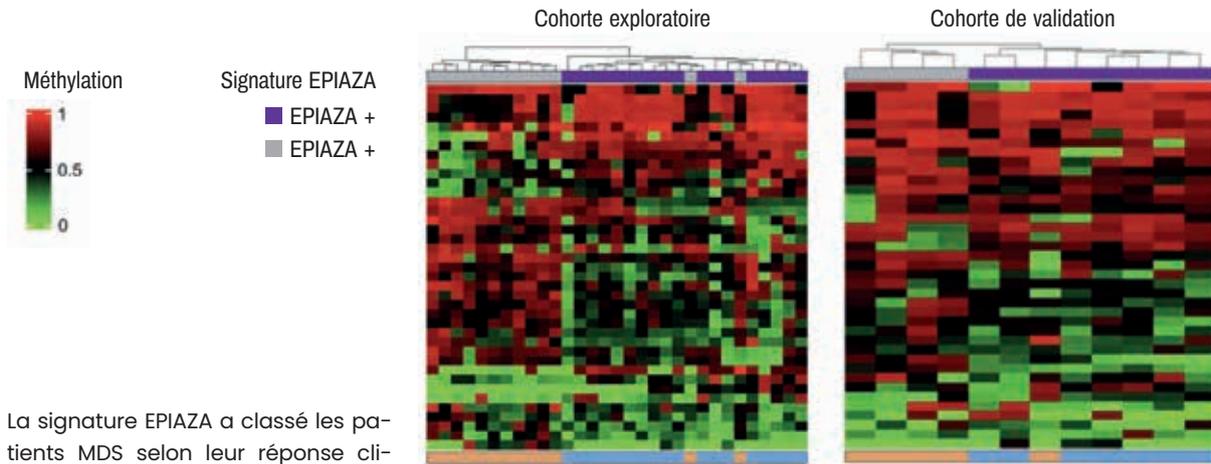
post-traitement HMA des patients répondeurs. L'un des gènes associés à ces sites CpG identifiés, phosphoinositide-phospholipase C beta1 (PLCB1), a déjà été décrit⁷⁻⁸ comme réactivé lors de l'hypométhylation de l'ADN chez les patients SMD répondant au traitement HMA.

Analyse différentielle de la méthylation de l'ADN

Pour optimiser l'intérêt clinique, une analyse différentielle de la méthylation de l'ADN a été réalisée entre les répondeurs et les non-répondeurs, en se concentrant uniquement sur les échantillons avant le traitement par azacitidine. Ces échantillons ont été divisés en cohortes d'exploration ($n = 31$) et de validation ($n = 12$). Aucune différence significative entre les deux cohortes n'a été trouvée concernant les variantes clinicopathologiques.

Signature EPIAZA

L'analyse de la cohorte d'exploration a révélé 39 sites CpG avec des différences significatives de niveaux de méthylation entre répondeurs et non-répondeurs (delta β -valeur moyenne $> |0,2|$ et p -valeur ajustée $< 0,05$). Parmi les gènes liés à ces sites CpG, SLC35D2 et SLC22B5 appartiennent à la super-famille des transporteurs solutés précédemment décrits comme associés à la réponse à l'azacitidine⁹⁻¹⁰. Le gène lactate déshydrogénase C (LDHC), hyperméthylé chez les répondeurs HMA a été étudié plus en détail. Le statut de méthylation de ces quatre CpG permettrait à lui seul de classer les patients selon la réponse à l'azacitidine dans les échantillons pré-traitement.



La signature EPIAZA a classé les patients MDS selon leur réponse clinique à l'azacitidine avec une précision de 91,7 % dans la cohorte de validation (IC 95 % = 62 %-99 % ; $\kappa = 0,82$), avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 100 %. La courbe ROC a montré une AUC de 0,89. La signature EPIAZA a également prédit la

réponse clinique à l'azacitidine pour les pourcentages faibles et élevés de blastes avec une grande précision et spécificité. Pour les patients à risque élevé et faible selon la classification

IPSS-R, 95,24 % des cas (40 sur 42) étaient IPSS-R > 3,5 %, et la signature EPIAZA était associée à la réponse HMA avec une précision de 98 % (IC 95 % = 87 %-99 %).

Figure 3 : Performance de la signature EPIAZA

Conclusion

Cette étude confirme que les agents hypométhylants (HMA) induisent des changements globaux de méthylation de l'ADN chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) et a identifié des signatures épigénomiques globales ainsi que des sites CpG spécifiques pouvant prédire la réponse clinique à ces agents déméthylants. Les résultats montrent que malgré un remodelage profond du paysage de la méthylation de l'ADN, les patients répondeurs présentent des événements d'hypométhylation préférentiels dans les régions régulatrices des îlots CpG. D'un point de vue clinique, l'analyse du méthylome de l'ADN avant traitement fournit déjà des indices sur l'évolution de la maladie. En ce sens, la signature EPIAZA obtenue pourrait être un outil précieux pour anticiper une réponse à la thérapie HMA chez les patients atteints de SMD de haut risque.

Références

- Platzbecker, U., Kubasch, A. S., Homer-Bouthiette, C., Prebet, T. Current challenges and unmet medical needs in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2021; 35(8): 2182-98.
- Li, H., Hu, F., Gale, R. P., Sekeres, M. A., Liang, Y. Myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Dis Primers*, 2022; 8(1): 74.
- Rötter, L. K., Shimony, S., Ling, K., Chen, E., Shallis, R. M., Zeidan, A. M., et al. Epidemiology and pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Cancer J*, 2023; 29(3): 111-21.
- Figueroa, M. E., Skrabanek, L., Li, Y., Jiemjit, A., Fandy, T. E., Paietta, E., et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation. *Blood*, 2009; 114(16): 3448-58.
- Moran, S., Arribas, C., Esteller, M. Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics*, 2016; 8(3): 389-99.
- Davalos, V., Esteller, M. Cancer epigenetics in clinical practice. *CA Cancer J Clin*, 2023; 73(4): 376-424.
- Cocco, L., Finelli, C., Mongiorgi, S., Clissa, C., Russo, D., Bosi, C., et al. An increased expression of PI-PLC β 1 is associated with myeloid differentiation and a longer response to azacitidine in myelodysplastic syndromes. *J Leukoc Biol*, 2015; 98(5): 769-80.
- Follo, M. Y., Finelli, C., Mongiorgi, S., Clissa, C., Bosi, C., Testoni, N., et al. Reduction of phosphoinositide-phospholipase C beta1 methylation predicts the responsiveness to azacitidine in high-risk MDS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106(39): 16811-16.
- Damaraju, V. L., Mowles, D., Yao, S., Ng, A., Young, J. D., Cass, C. E., et al. Role of human nucleoside transporters in the uptake and cytotoxicity of azacitidine and decitabine. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2012; 31(3): 236-55.
- Monika, B. M., Merkerova, M. D., Votavova, H., Valka, J., Vesela, J., Pejsova, B., et al. Up-regulation of ribosomal genes is associated with a poor response to azacitidine in myelodysplasia and related neoplasms. *Int J Hematol*, 2016; 104(5): 566-73.
- Iorio, F., Knijnenburg, T. A., Vis, D. J., Bignelli, G. R., Menden, M. P., Schubert, M., et al. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer. *Cell*, 2016; 166(3): 740-54.
- Bonny, C., Goldberg, E. The CpG-rich promoter of human LDH-C is differentially methylated in expressing and nonexpressing tissues. *Dev Genet*, 1995; 16(2): 210-7.
- Trionzi, P. L., Stirling, E. R., Song, Q., Westwood, B., Kooshki, M., Forbes, M. E., et al. Circulating immune bioenergetic, metabolic, and genetic signatures predict melanoma patients' response to anti-PD-1 immune checkpoint blockade. *Clin Cancer Res*, 2022; 28(6): 1192-202.
- DiNardo, C. D., Jonas, B. A., Pullarkat, V., Thirman, M. J., Garcia, J. S., Wei, A. H., et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2020; 383(7): 617-29.
- Bazinnet, A., Darbaniyan, F., Jabbour, E., Montalban-Bravo, G., Ohanian, M., Chien, K., et al. Azacitidine plus venetoclax in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia: phase 1 results of a single-centre, dose-escalation, dose-expansion, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*, 2022; 9(10): e756-e765.

MISES À JOUR DU LIVRET DES INTERNES

TOXICITÉ DES CAR-T CELLS ET DES ANTICORPS BI-SPÉCIFIQUES



Dr Raphaël LIÉVIN
Hématologue et étudiant
en thèse de science à
l'Institut Imagine, Paris

Relecture
Dr Roberta DI BLASI
Hématologue à l'hôpital
Saint-Louis

SE RÉFÉRER AUX PROCEDURES DU SERVICE - Ce domaine est en pleine expansion. Nous avons utilisé les derniers consensus datant de 2022 (CAR-T) et 2024 (bispécifiques), veuillez vérifier l'absence de recommandation plus récente.

Syndrome de relargage cytokinique

Définition

Le syndrome de relargage cytokinique (CRS) résulte de l'activation des CAR-T qui entraîne la libération de cytokines effectrices (interféron- γ , TNF- α , Interleukine (IL)-2) qui peuvent déclencher la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-10 et la protéine chimioattractante monocyttaire 1 (MCP1)), avec une augmentation de la protéine C-réactive (CRP) et de l'hyperferritinémie.

Les facteurs de risque de CRS de haut grade comprennent la charge tumorale, une infection concomitante, la dose de CAR-T et le type de CAR T (Axicabtagène ciloleucl > Tisagenlecleucl dans le lymphome) et le type de conditionnement de lymphodéplétion.

Prévention

Aucune prophylaxie n'est validée. L'administration précoce et prophylactique du Tocilizumab a été étudiée dans le SRC mais les données sont insuffisantes à ce jour pour le recommander en systématique.

Clinique

Le CRS survient entre J1 et J28, particulièrement entre J1 et J7. Les formes précoces sont associées à des formes plus sévères. L'apparition des symptômes est progressive et débute habituellement par de la fièvre, secondée fréquemment par une hypotension, un syndrome de fuite capillaire (hypoxémie) et/ou des défaillances d'organes (arythmie, insuffisance cardiaque, coagulopathie, insuffisance rénale, cytolysé hépatique et/ou épanchements pleuraux). Une classification de sévérité est proposée par le consensus de l'ASCT (Tableau ci-dessous). Les défaillances

d'organes ne rentrent pas en compte dans cette classification.

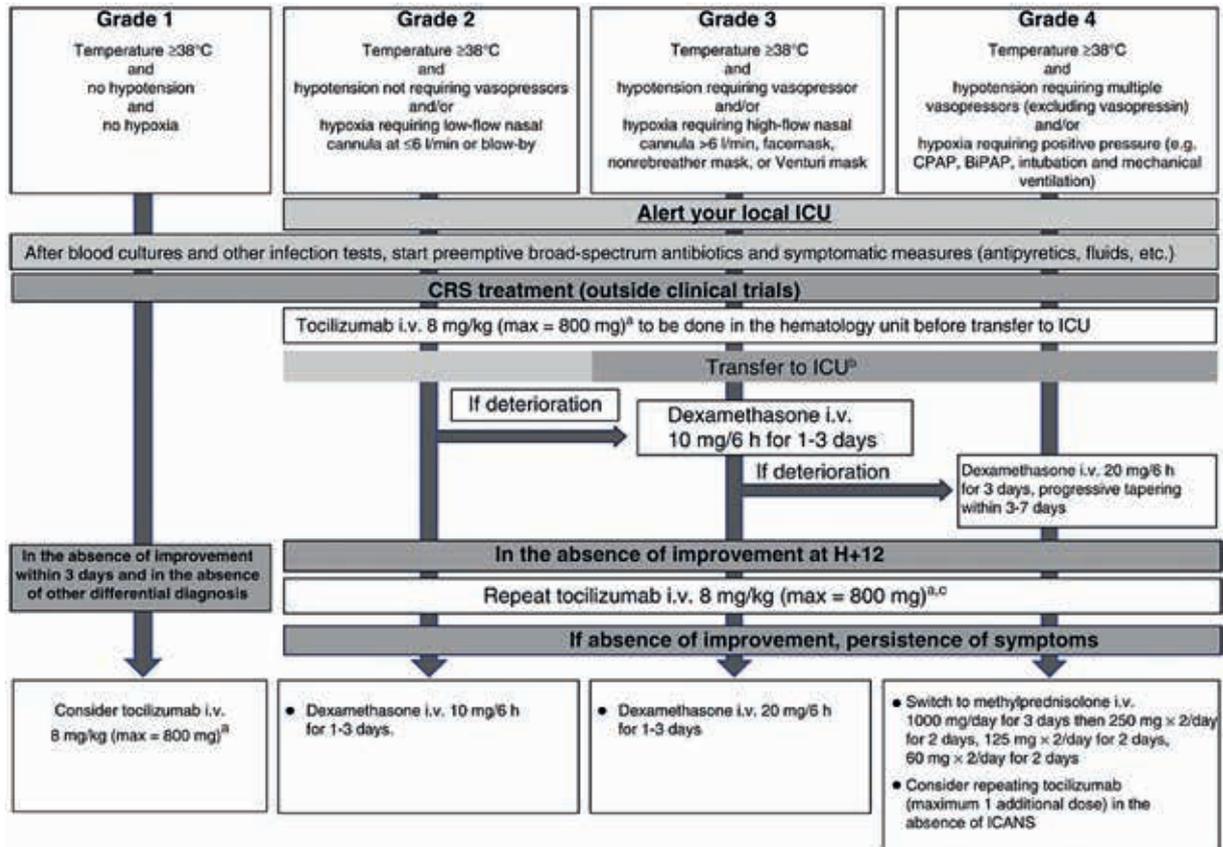
Le grade de CRS est défini par l'évènement le plus sévère.

Traitement

Pour les CAR T-cells

Une prise en charge précoce est essentielle face au risque de dégradation rapide en cas d'errance diagnostique. Discussion obligatoire avec un chef et/ou le réanimateur pour définir la prise en charge optimale. Un résumé des thérapeutiques licites est présent dans la Figure page suivante (Recommandations EBMT 2022).

Classification de la gravité du CRS				
Paramètres du CRS	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fièvre	T \geq 38°C	T \geq 38°C	T \geq 38°C	T \geq 38°C
Et				
Hypotension (selon base du patient)	Non	Oui, sans vasopresseur	Avec 1 vasopresseur +/- vasopressine	\geq 2 vasopresseurs (hors vasopressine)
Et/ou				
Hypoxie	Non	Lunettes (<6L/min)	Masque à oxygène (\geq 6 L/min)	Ventilation mécanique (Intubation, VNI)



*Patient neutropénique au moment sur CRS : antibiothérapie large spectre selon les critères usuels (antibiothérapie actuelle, écologie du patient et du service, manifestations cliniques, ...).

La réponse est définie par la régression des signes cliniques du CRS. L'obtention de l'apyrexie est rapide sous tocilizumab ou corticoïdes. Les autres signes cliniques s'amendent plus lentement.

Pour les anticorps bi-spécifiques

Selon les recommandations internationales :

	Traitement
Grade 1	Paracétamol Dexaméthasone si grade I persistant sur plusieurs jours ou patients à risque avec comorbidités Tocilizumab si grade I persistant > 48h malgré Dexaméthasone
Grade 2	Dexaméthasone 10mg IV toutes les 12h Remplissage et oxygénothérapie si besoin Tocilizumab si grade 2 persistant > 4-6h après Dexaméthasone
Grade 3	Contacteur les réanimateurs Oxygénothérapie, remplissage et vasopresseurs Dexaméthasone 10 mg toutes les 6h jusqu'à amélioration (Grade 1 ou absence de CRS) Tocilizumab 8mg/kg IV une injection Anakinra ou siltuximab si persistance du CRS grade 3 malgré le Tocilizumab*
Grade 4	Passage en réanimation Dexamethasone 20 mg IV toutes les 6h Tocilizumab 8mg/kg IV ou Anakinra/Siltuximab si la dose recommandée de Tocilizumab a été dépassée*

*Le Tocilizumab ne doit pas être administré > 2 fois par CRS (à au moins 8h d'intervalles) et ne devrait pas dépasser 3 administrations sur une période de 6 semaines.

Neurotoxicité

Définition

La neurotoxicité, ou ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) s'associe régulièrement de CRS mais peut également survenir de façon distincte (souvent en 2nd temps, plus rarement avant le CRS). La physiopathologie de l'ICANS est probablement due à une combinaison de cytokines inflammatoires augmentant la perméabilité vasculaire, à l'activation endothéliale conduisant à la rupture de la barrière hémato-encéphalique, à l'augmentation des cytokines du liquide céphalo-rachidien et dans certains cas conduit à un œdème cérébral.

Prévention

Une expansion plus importante des CAR-T et plus précoce in vivo est en corrélation avec un risque plus élevé d'ICANS dans des études de pharmacocinétique. Les facteurs de risque d'ICANS de grade > 3 comprennent la dose de CAR-T et le type des CAR-T (domaine de costimulation CD28 : Axicab-

tagene ciloleucel, Brexucabtagene autoleucel), des comorbidités multiples et notamment des antécédents neurologiques, un taux de plaquettes faible et un CRS de haut grade précoce. Une fièvre élevée > 38.9 avec une instabilité hémodynamique dans les 36h après réinjection des CAR T-cells permet de prédire un ICANS sévère avec une sensibilité élevée.

Clinique

- Les signes précoces de neurotoxicité sont des tremblements, la dysgraphie, les difficultés de communication orale (dénomination d'objets, tentative de dialogues monosyllabiques, discours inintelligible et/ou persévérations) pouvant rapidement évoluer en aphasie complète, en troubles de l'attention, en apraxie ou en léthargie.
- Les céphalées sont non spécifiques et sont fréquemment associées à la fièvre. - Des déficits moteurs ou des autres fonctions supérieures sont également décrits.

- L'obnubilation initiale peut évoluer en coma, parfois en association à des crises convulsives subcliniques ou cliniques (importance du suivi par EEG).
- Selon les signes cliniques, des diagnostics différentiels doivent être évoqués : hémorragie, HTA maligne, insuffisance hépatique, infection, AVC, localisation spécifique de l'hémopathie.
- Un bilan complet doit être réalisé : imagerie cérébrale, EEG et ponction lombaire.
- La classification de sévérité se fait selon le score ICE (sur 10 points).
- Il faut rechercher des symptômes en faveur d'un œdème cérébral (grade 4) : flou visuel, céphalées, paralysie du VI, vomissements en jet, œdème papillaire, triade de Cushing (hypertension, bradycardie et dépression respiratoire), signe de décérébration ou de décortication.

Score ICE sur 10 points

Orientation : Orienté sur l'année, le mois, la ville et l'hôpital (4 points).

Description : Habilité à nommer 3 objets (exemple : horloge, stylo, bouton) (3 points).

Suivre les ordres : Capacité à suivre des ordres simples (exemple « Montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue ») (1 point).

Écriture : Capacité à écrire une phrase contenant un sujet, un verbe et un complément (exemple : Le chat est gris).

Attention : Capacité de réaliser des soustractions de 10 unités à partir de 100 jusqu'à atteindre 0 (1 point).

Grades de sévérité des neurotoxicités				
Symptômes Neurologiques	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score (/10)	7-9	3-6	0-2	0
Niveau de conscience	Éveil spontanée	Éveil à la parole	Éveillé au toucher	Pas d'éveil
Crises convulsives	NA	NA	1 crise focale ou généralisée ou subclinique sur EEG répondant au traitement	État de mal épileptique ou crises répétées cliniques ou sur EEG sans retour à l'état basal
Troubles moteurs	NA	NA	NA	Hémi-parésie ou para-parésie
Œdème cérébral	NA	NA	Localisé sur imagerie	Difus à l'imagerie

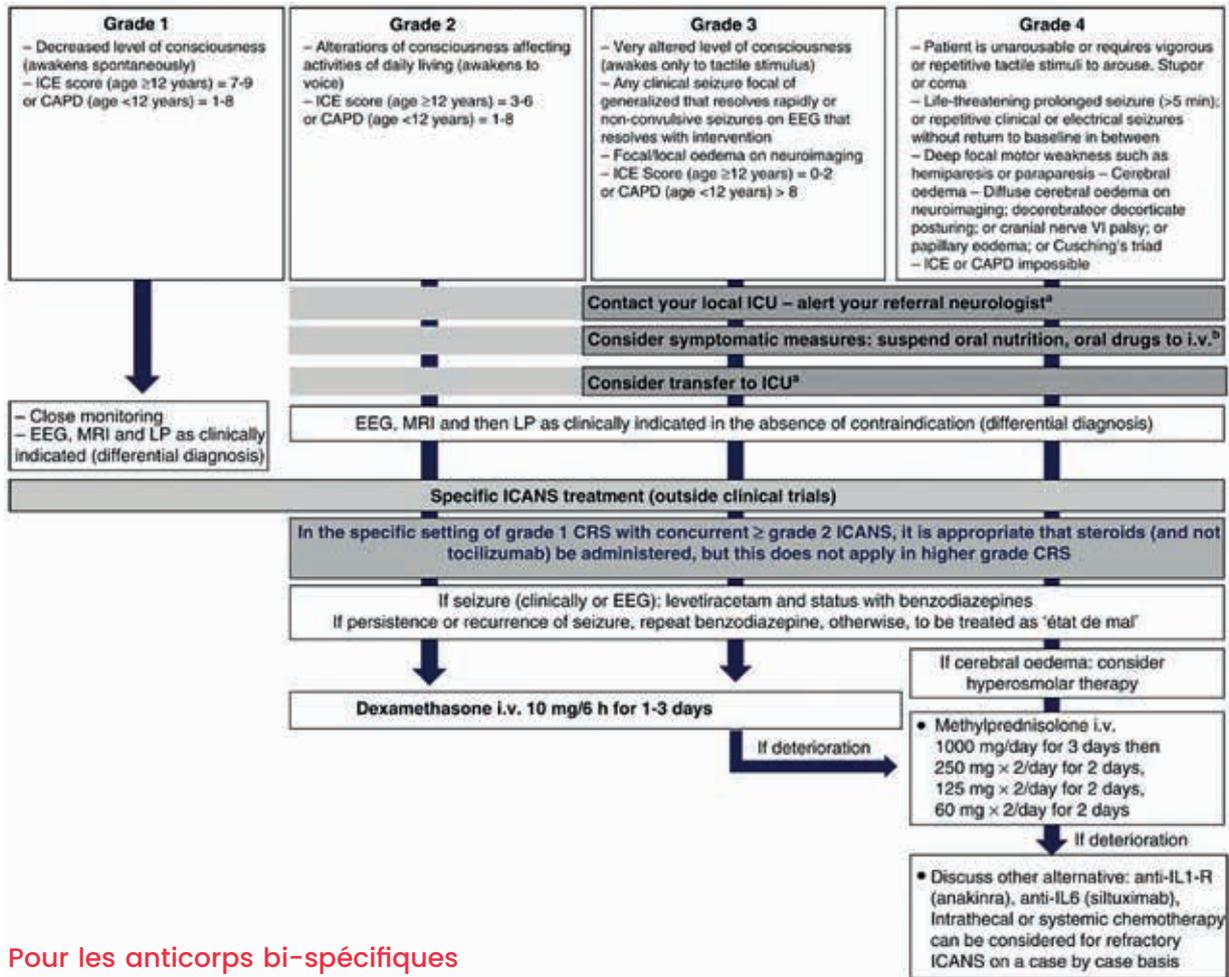
Traitement

Pour les CAR T-cells

Une prise en charge précoce est essentielle face au risque de dégradation rapide en cas d'errance diagnos-

tique. Discussion obligatoire avec un chef et/ou le réanimateur pour définir la prise en charge optimale. Un

résumé des thérapeutiques licites est présent dans la Figure page suivante (Recommandations EBMT 2022).



Pour les anticorps bi-spécifiques

Selon les recommandations internationales :

	Traitement
Grade 1	Surveillance Dexaméthasone 10mg IV une dose si patient fragile
Grade 2	Dexaméthasone 10mg IV toutes les 12h
Grade 3-4	Passage en réanimation Avis neurologique Dexaméthasone 10 mg toutes les 6h jusqu'à amélioration (Grade 1 ou absence de CRS) Anti-épileptiques Anakinra 100 mg toutes les 12h si les symptômes persistent après 24h

Bibliographie

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625–638. Yakoub-Agha I, Moreau A-S, Ahmad I, et al.

Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, Chabannon C, Ciceri F, Corbacioglu S, Ellard R, Sanchez-Guijo F, Jäger U, Hildebrandt M, Hudecek M, Kersten MJ, Köhl U, Kuball J, Mielke S, Mohty M, Murray J, Nagler A, Rees J, Rioufol C, Saccardi R, Snowden JA, Styczynski J, Subklewe M, Thieblemont C, Topp M, Ispizua ÁU, Chen D, Vrhovac R, Gribben JG, Kröger N, Einsele H, Yakoub-Agha

I. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022

Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.jannonc.2021.12.003. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923107.

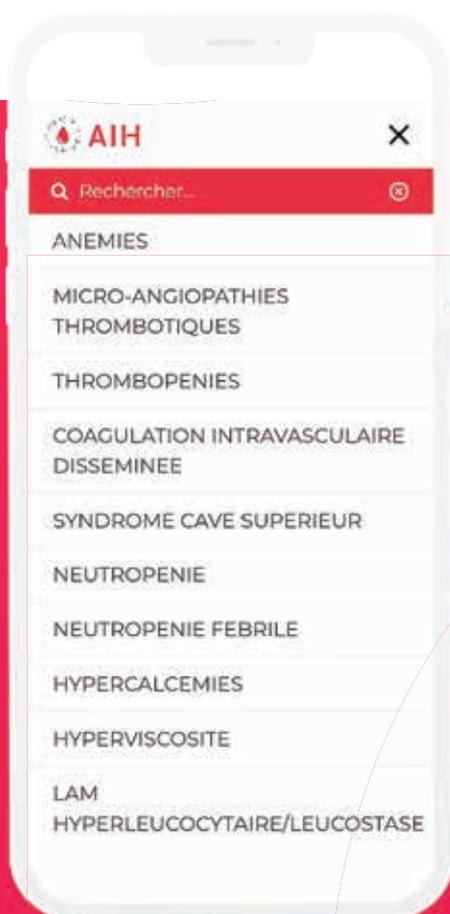
Cornillon J, Hadhoum N, Roth-Guepin G, et al. Prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull. Cancer (Paris).* 2019;S0007455119302243.

Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, Thieblemont C, Ursu R, Bartlett N, Nachar V, Weiss J, Osterson J, Patel K, Brody J, Abramson JS, Lunning M, Shah NN, Ayed A, Kamdar M, Parsons B, Caimi P, Flinn I, Herrera A, Sharman J, McKenna M, Armand P, Kahl B, Smith S, Zelenetz A, Budde LE, Mchchings M, Phillips T, Dickinson M. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood.* 2024 Apr 18;143(16):1565-1575. doi: 10.1182/blood.2023022432. PMID: 38252906.

Outils en Hématologie

PulseLife (ex 360 medics) est une application gratuite qui donne accès à une base de connaissances fiable et experte : informations sur les médicaments, recommandations, arbres de décision interactifs, scores et calculateurs.

Inscrivez-vous dès maintenant !



AIDE À LA PRATIQUE | Urgences en hématologie

Accédez à des fiches synthétiques sur les principales urgences en hématologie : anémies, microangiopathie thrombotique, thrombopénie, etc.



BOITE À PIC

Algorithme d'aide au raisonnement devant un pic monoclonal à l'électrophorèse.



Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1^{er} Réseau Social
de la santé



Retrouvez en ligne des
milliers d'offres d'emploi



Une rubrique Actualité
qui rayonne sur
les réseaux sociaux

1^{ère} Régie Média
indépendante
de la santé



250 000 exemplaires de
revues professionnelles
diffusés auprès des
acteurs de la santé



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr



Inscription gratuite

☎ 01 53 09 90 05

✉ contact@reseauprosante.fr

ANNONCES DE RECRUTEMENT



Image : Freepik.com

LA MUT' RECRUTE

Le service d'Onco-Hématologie de l'Institut Daniel Hollard au sein du Groupe Hospitalier Mutualiste de Grenoble recherche **2 hématologues cliniciens (H/F)**

Deuxième acteur de soins en oncologie / hématologie en Isère, l'Institut de Cancérologie Daniel Hollard (IDH) a pour vocation d'offrir des soins de qualité aux personnes souffrant d'un cancer.



Le Groupe Hospitalier Mutualiste (GHM) de Grenoble est un Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC) à but non lucratif, participant au service public hospitalier depuis plus de 60 ans. Deuxième acteur de santé en Isère, il offre plus de 430 lits et places, répartis dans les 6 instituts qui composent le GHM.



Le Groupe Hospitalier Mutualiste (GHM) de Grenoble



Votre environnement

L'Institut Daniel Hollard en quelques mots :

- 30 lits d'hospitalisation conventionnelle.
- 29 places en ambulatoire.
- Service de recherche clinique qui travaille en étroite collaboration avec le Centre Léon Bérard de Lyon.



Votre profil

Poste ouvert à un hématologue ou un interne d'hématologie titulaire d'une licence de remplacement.

Date de prise de fonction : Dès que possible.

Type de contrats : 2 postes ouverts (un CDD long et un CDI, 80% ou 100 %, négociable).



Votre quotidien

Vos missions :

- ✓ Assurer l'activité de consultations : nouveaux patients, consultations pré-chimiothérapie (la veille du passage pour le traitement en HDJ), traitements oraux, consultations de surveillance.
- ✓ Participer aux avis hémato / télé expertise.
- ✓ Participer à la RCP GHM d'hématologie hebdomadaire et au staff hebdomadaire concernant les patients hospitalisés.
- ✓ Possibilité de participer à la RCP de recours au CHU Grenoble Alpes.
- ✓ Assurer les astreintes de service.
- ✓ Possibilité de participer à la chefferie tournante de l'Institut.



Pour en savoir, scannez le QR code

Candidature : à transmettre au Dr Nicolas Albin, chef de l'Institut Daniel Hollard à l'adresse

nicolas.albin@avec.fr



LES HÔPITAUX PRIVÉS DE METZ- GROUPE UNEOS

Recrutent

Médecin Hématologue Spécialiste en hématologie clinique

Pour le site de
l'Hôpital Robert Schuman.
CDI Temps Plein.
Poste à pourvoir de suite.

Situés à 1h20 de Paris en TGV, les Hôpitaux Privés de Metz-Groupe UNEOS, établissement de référence du territoire Nord Lorraine regroupent 2 établissements sanitaires messins situés sur un bassin de plus de 600 000 habitants : Les Hôpitaux Belle-Isle et Robert Schuman.

Groupe hospitalier associatif à but non lucratif, membre de la Fédération des Établissements et d'Aide à la Personne - FEHAP, il compte au total 2 300 salariés et 918 lits installés, places et postes en Médecine et Chirurgie Spécialisées, Dialyse, Psychiatrie, SSR, HAD, USLD, SSIAD, EHPAD.



L'Hôpital Robert Schuman compte un plateau technique moderne et complet :

- 524 lits et places.
- 26 salles de bloc opératoire.
- 16 lits de réanimation et 12 lits USC.
- Un plateau d'imagerie complet.
- Laboratoire.
- Pharmacie.

L'Hôpital Belle-Isle compte un plateau technique moderne et complet :

- 180 lits et 62 places.
- Bloc de chirurgie ambulatoire (chirurgie de la main, chirurgie orale, chirurgie ophtalmologique) : 4 salles, 2 salles d'actes externes.
- Imagerie médicale (scanner, IRM en juillet 2023, 2 salles de radiologie conventionnelle, mammographie, ostéodensitométrie, cone-beam).
- Plateau technique de cardiologie.
- Centre Médical de Soins Immédiats non programmés, fin 2023.

Le secteur médico-social a également toute sa place avec trois EHPAD qui accueillent les personnes âgées sur METZ (Sainte-Claire - Sainte-Marie et De La Salle) et fait partie du réseau GCS iUNGO qui compte 8 EHPAD, 1 USLD et 2 Résidences Autonomies pour un total de 670 résidents.



Quelques chiffres

- ✓ 75 000 séjours dont 20 700 en ambulatoire
- ✓ 32 000 séances dont 17 500 en dialyse
- ✓ 59 500 consultations

POSTULER

Pour rejoindre nos équipes de soins, vous pouvez adresser une lettre de motivation, votre CV et la copie de vos diplômes à :

HP METZ - GROUPE UNEOS
Direction des Affaires Médicales
1 rue des Charpentiers
57070 METZ

Ou par mail à **Mme Corinne GALPAROLI**
corinne.galparoli@uneos.fr

ENVIRONNEMENT

Le Groupe UNEOS possède un institut d'oncologie-Hématologie (locaux ouverts depuis décembre 2020) et comporte une hospitalisation complète de 24 lits dont 6 chambres seules dotées de circuit à pression positive et un Hôpital De Jour de 22 places contiguë à l'UCPC.

Actuellement l'équipe compte : 2 hématologues, les astreintes étant mutualisées avec l'équipe d'oncologie médicale (4 praticiens).

L'activité bénéficie de la présence d'une Infirmière de Pratique Avancée « mention oncologie et hématologie oncologique » qui est dédiée à l'activité, 5 infirmières coordinatrices, ainsi qu'une équipe transverse de soins de support.

Le service d'hématologie participe à la prise en charge de toute la pathologie hématologique sauf les leucémies aiguës sujet jeune et les autogreffes des cellules souches hématopoïétiques dont la prise en charge est assurée en collaboration avec le CHR Metz-Thionville. Les allogreffes et les CAR-T Cells sont réalisées au CHU de NANCY.

La décision thérapeutique est assurée quant à elle par une RCP Hématologie commune avec le CHR Metz-Thionville.

LES MISSIONS

- Participer à l'activité de consultation.
- Participer à la visite médicale pour les patients en hospitalisation conventionnelle et hospitalisation de jour.
- Participer à l'activité de garde (astreintes médicales).
- Participer à l'activité de recherche clinique.

COMPÉTENCES REQUISES

- Diplôme d'État de Docteur en Médecine.
- Spécialiste en hématologie clinique.

EXPÉRIENCES

- Expérience souhaitée.
- Contrat de droit privé, à durée indéterminée.
- Évolution en fonction de l'ancienneté.

uneos
UNION HÔPITAUX NORD LORRAINE





AMG

MERCEDES-AMG GLE HYBRIDE 53 4MATIC+



SODIRA - MONTPELLIER : 04 99 58 58 58 - NIMES : 04 66 70 70 70 - SÈTE : 04 48 52 00 00

Mercedes-AMG GLE Hybride 53 4MATIC+ | Autonomies électriques : 80-86 km (cycle combiné WLTP). Consommations : 1,3-1,5 l/100 km (cycle combiné WLTP) ; Émissions de CO₂ : 29-33 g/km (cycle combiné WLTP). RCS Clermont-Ferrand 321 761 686.



Pensez à covoiturer. #SeDéplacerMoinsPolluer