AIH
Association
des Internes
en Hématologie

Mars 2026 N°05

Sang
La revue des Internes
en Hématologie



REMISE DES PRIX DE THÈSE DE L'AIH 2025

INTERVIEW D'EXPERT
La myélofibrose du diagnostic aux stratégies thérapeutiques personnalisées, le point de vue du Dr LOSCHI

REVUE DE LA LITTÉRATURE
Maladie de Von Willebrand et Accouchement

ACTUALITÉS DANS LA LAM ET LA LLC
Données récentes

aihemato.com

ÉDITO



Lydia CHERFAOUI
Interne en hématologie au CHU de Nice
Rédactrice en chef

Chères lectrices et chers lecteurs,

C'est avec beaucoup d'enthousiasme que je signe la préface de ce cinquième numéro de la revue *Sang*, et que je prends à mon tour la responsabilité de la rédaction en chef.

Interne en hématologie à Nice, j'ai l'honneur de succéder à Alexandre IAT, qui a porté avec un engagement constant la création puis le développement de cette revue. Son investissement, sa rigueur éditoriale et sa grande disponibilité ont été déterminants pour structurer la revue et en assurer la qualité scientifique. Je tiens à le remercier très sincèrement pour son accompagnement attentif, ses conseils précieux et son implication soutenue, notamment dans la conception et la finalisation de ce numéro.

Fidèle à l'esprit de la revue, ce nouveau numéro propose un contenu centré sur l'actualité thérapeutique et la pratique clinique. Il comprend plusieurs analyses d'articles portant sur des avancées récentes en hématologie maligne, notamment en leucémie aiguë myéloïde et en leucémie lymphoïde chronique. Dans une approche plus transversale, une revue de la littérature est consacrée à la prise en charge de la maladie de von Willebrand au cours de l'accouchement, illustrant l'importance des interfaces entre l'hématologie et les autres spécialités.

Nous poursuivons également la mise en valeur des travaux des internes avec la publication des résumés des prix de thèse de l'AIH, et ce numéro est complété par une interview d'expert du Dr LOSCHI consacrée au diagnostic et à la prise en charge de la myélofibrose.

Je remercie l'ensemble des auteurs pour leur implication dans la réalisation de ce numéro, et vous en souhaite une très bonne lecture.

AMGEN Pro

ONCO-HÉMATOLOGIE



UNE PLATEFORME DÉDIÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

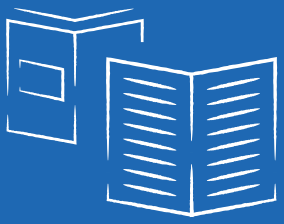
AMGENPRO PROPOSE UN ESPACE DIGITAL DÉDIÉ À LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE, À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ.

UN ESPACE DIGITAL ÉVOLUTIF

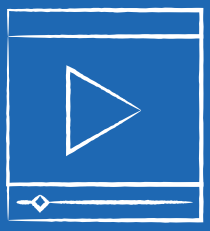
Régulièrement enrichie, la plateforme propose aux professionnels de santé des contenus en lien avec la prise en charge du myélome multiple.



FOCUS
HOSPITALISATION À DOMICILE
EN ONCO-HÉMATOLOGIE



UNE
MÉDIATHÈQUE
DÉDIÉE
AVEC DES OUTILS PRATIQUES



DES
VIDÉOS
D'EXPERTS
POUR ÉCLAIRER LA PRATIQUE

Accédez à la plateforme AmgenPro Onco hématologie en scannant ce QR code :

AMGEN SAS Société par actions simplifiée au capital de 307.500 euros | 377 998 679
RCS Nanterre - Workstation, 25 Quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie
FRA-NP-26-80050 - Mars 2026

AMGEN

SOMMAIRE

06 **PRIX DE THÈSE DE L'AIH**

- Substitution en concentrés de facteurs Willebrand pour la réalisation d'une anesthésie neuraxiale chez la femme ayant un déficit en VWF non spontanément corrigé en fin de grossesse
- Traitement par asciminib dans les LAL B PHI+ et transformations aiguës lymphoblastiques de LMC
- Caractérisation clinico-biologique et facteurs de risque de transformation aiguë des LMMC

14 **REVUE DE LA LITTÉRATURE**

- Maladie de von Willebrand et accouchement

17 **RECHERCHE FONDAMENTALE**

- Les approches d'immunothérapie dans le ciblage du surfaceome de la leucémie aiguë myéloïde

22 **RECHERCHE CLINIQUE**

- Un inhibiteur de ménine, le révuménib, efficace dans les LAM mutées *NPM1* en rechute ou réfractaires
- Le pirtobrutinib fait ses preuves dans un essai de phase 3 chez les patients atteints de LLC et préalablement exposés aux inhibiteurs de BTK

26 **INTERVIEW D'EXPERT**

- Myélofibrose en 2026 :
  Du diagnostic aux stratégies thérapeutiques personnalisées

32 **CAS CLINIQUE**

- Derrière les grains, sur Auer tu tomberas !

Directrice de publication : Mathilde CHANUT
Rédactrice en chef : Lydia CHERFAOUI
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

Crédit photos : 123RF, AIH
Couverture : Laboratoire de cytologie de l'Institut Paoli-Calmettes, Marseille

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.

BAC DE TRI

PEFC
10-31-3162

SUBSTITUTION EN CONCENTRÉS DE FACTEURS WILLEBRAND POUR LA RÉALISATION D'UNE ANESTHÉSIE NEURAXIALE CHEZ LA FEMME AYANT UN DÉFICIT EN VWF NON SPONTANÉMENT CORRIGÉ EN FIN DE GROSSESSE



Yaquine MECHELFEKH

Interne en Hématologie
CHU d'Angers

Directeurs de thèse

Dr Brigitte TARDY

Responsable du Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Rares du CHU de Saint-Etienne.

Dr Philippe BEURRIER

Responsable du Centre de Traitement des Maladies Hémorragiques Rares du CHU d'Angers.

La maladie de Willebrand (MW) est un trouble hémorragique héréditaire caractérisé par un déficit ou une anomalie du facteur de von Willebrand (VWF) [1]. Bien que la grossesse entraîne une élévation physiologique des taux de VWF1, son activité (VWF:Act) demeure faible chez certaines patientes, même en fin de grossesse [2].

L'utilisation de l'anesthésie neuraxiale (AN), péridurale ou rachiasnesthésie, pour l'accouchement des patientes atteintes de MW pose question en raison d'une balance bénéfice-risque délicate [3]. L'AN procure un soulagement efficace de la douleur et peut faciliter le travail, mais comporte un risque hémorragique, notamment d'hématome périmédullaire (HP). Cette compression peut avoir des conséquences neurologiques dramatiques [4]. Le risque d'HP lié à l'AN est faible en population générale (1/150 000 pour l'anesthésie péridurale et 1/220 000 pour la rachianesthésie) [5], mais pourrait augmenter chez des patientes MW avec des taux de VWF non corrigés en fin de grossesse. Les patientes ayant des taux de VWF non-spontanément corrigés en fin de grossesse reçoivent une substitution en VWF durant le travail pour éviter le risque hémorragique lié à l'accouchement. Ce traitement substitutif par concentrés de VWF pourrait également prévenir le risque hémorragique lié à l'AN. Cependant, cette pratique n'est pas largement admise en pratique courante, bien que les dernières recommandations internationales [6] envisagent l'AN lorsque les taux de VWF sont supérieurs à 0,5 UI/mL, sans précision sur les modalités de normalisation de l'activité du VWF (spontanée ou après substitution). Ces recommandations reposent néanmoins sur des études non spécifiquement dédiées au déficit en VWF et présentent un faible niveau de certitude de preuve.

Nous rapportons l'expérience de plusieurs centres hospitaliers français considérant qu'un traitement substitutif en VWF bien monitoré pourrait éviter à la fois le risque d'hémorragie gynécologique et le risque hémorragique lié à l'AN. L'objectif de cette étude rétrospective était de décrire l'expérience de ces centres et d'évaluer la sécurité de cette pratique. Une revue de la littérature concernant l'utilisation de l'AN à l'accouchement chez les patientes MW a été réalisée en parallèle.

Matériel et méthode

Cette étude a consisté en une revue rétrospective multicentrique menée dans les 42 centres hospitaliers français du réseau MHEMO disposant d'un centre de traitement des maladies hémorragiques. Il a été recherché dans chaque centre les patientes MW avec un déficit en VWF non corrigé en fin de grossesse ayant bénéficié d'une AN pour l'accouchement après avoir reçu des concentrés de VWF.

La population de notre étude était constituée de femmes adultes (> 18 ans) présentant un déficit constitutionnel en VWF répondant aux trois critères d'inclusion suivants :

1. Présence d'un déficit en VWF non spontanément corrigé en fin de grossesse, défini par un niveau d'activité du VWF (VWF:Act) et/ou d'activité du facteur VIII (FVIII:C) inférieur à 0,5 UI/mL en fin de grossesse.
2. Administration de perfusions de concentrés de VWF (± FVIII) à l'accouchement.
3. Réalisation d'une AN.

Résultats

Notre étude a inclus 32 patientes présentant un déficit persistant en facteur Willebrand, dont les taux de VWF ne s'étaient pas corrigés spontanément en fin de grossesse, et ayant bénéficié d'une anesthésie neuraxiale avec substitution en facteur Willebrand lors de l'accouchement (au total 40 accouchements) dans huit centres hospitaliers français.

À l'exception de la MW de type 3, tous les types de MW étaient représentés dans notre étude. Parmi les 32 patientes incluses, la majorité présentait une MW de type 1 (n=12) ou 2A (n=10) ; les autres se répartissaient entre les types 2M (n=8), 2N (n=1) et 2B (n=1). Aucun HP ou ecchymose lié à l'AN durant l'accouchement n'a été décrit chez les 32 patientes incluses (40 accouchements).

Lors de notre revue de la littérature, vingt et un articles, représentant 193 grossesses au total, répondaient à nos critères d'inclusion et décrivaient l'utilisation de l'AN à l'accouchement chez les patientes MW. Aucun HP lié à l'AN n'a été décrit dans aucune des 193 grossesses, y compris les 12 correspondant à des patientes avec des taux bas de VWF:Act (i.e. < 0,5 UI/mL) mais ne recevant pas de substitution en VWF.

Notre revue exhaustive de la littérature a corroboré la sécurité de l'utilisation de l'anesthésie neuraxiale durant l'accouchement dans cette population de patientes.

Discussion

L'utilisation de l'AN chez les patientes atteintes de MW avec des taux de VWF non corrigés en fin de grossesse est un sujet de discussion depuis plusieurs années, le premier article concernant cette question ayant été publié en 1989 [7]. Notre revue de la littérature souligne l'absence de standardisation des pratiques entre les centres hospitaliers. Jusqu'à début 2025, la question de l'utilisation de l'AN pour l'accouchement chez les patientes MW avec un taux de VWF non spontanément corrigé n'a été spécifiquement soulevée que dans sept articles, tous étant des case-report à l'exception d'une étude prospective [8] qui incluait également des femmes avec des taux de VWF corrigés. L'AN s'est avérée sûre dans tous les cas décrits. Cependant, la variété des pratiques observées dans notre étude reflète la variabilité des recommandations sur la substitution en VWF pour l'AN. Notre étude démontre que les pratiques varient à travers la France, seulement 8 des 46 hôpitaux incluant un centre de maladies hémorragiques réalisant une AN après perfusion de concentrés de VWF chez les femmes MW dont le taux de VWF ne s'est pas spontanément corrigé en fin de grossesse.

Les pratiques varient également au niveau international où certaines recommandations demandent explicitement une correction spontanée (britanniques) [9] là où d'autres sont plus permissives (américaines) [10]. L'étude de Lavin et al. [11] met clairement en évidence ces différences de pratiques, que ce soit par la réalisation de l'anesthésie ou que ce soit par le monitoring biologique.

À notre connaissance, ce travail constitue la plus grande étude (32 patientes ; 40 accouchements) se concentrant sur l'AN réalisée après correction pharmaceutique du VWF chez des patientes chez qui la correction spontanée des taux de VWF n'était pas survenue en fin de grossesse.

En conclusion, il est raisonnable de supposer que chez les patientes dont les taux de VWF:Act restent non corrigés (< 0,5 UI/mL) en fin de grossesse, un monitoring bien conduit et une substitution adéquate en VWF pourraient assurer la sécurité de l'AN sans augmentation du risque hémorragique. La collaboration interdisciplinaire entre obstétriciens, hémostasiens et anesthésistes est cruciale pour développer des approches personnalisées priorisant la sécurité maternelle et néonatale tout en assurant une gestion efficace de la douleur durant l'accouchement.

Références

1. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. Semin Thromb Hemost 2003;29:125–30.
2. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. Eur J Haematol 2019;103:73–9.
3. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia. Obstetrics & Gynecology 2017;129:e73–89.
4. Al-Mutair A, Bednar DA. Spinal Epidural Hematoma: American Academy of Orthopaedic Surgeon 2010;18:494–502.
5. Liu H, Brown M, Sun L, Patel SP, Li J, Cornett EM, et al. Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2019;33:487–97.
6. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Advances 2021;5:301–25.
7. Cohen S, Daitch JS, Amar D, Goldiner PL. Epidural analgesia for labor and delivery in a patient with von Willebrand's disease. Reg Anesth 1989;14:95–7.
8. Sharpe EE, Pompeian RJ, Marshall AL. Recombinant von Willebrand factor use in obstetric anesthesia. Baylor University Medical Center Proceedings 2025;38:142–7.
9. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167:453–65.
10. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)1. Haemophilia 2008;14:171–232.
11. Lavin M, Sánchez Luceros A, Kouides P, Abdul-Kadir R, O'Donnell JS, Baker RI, et al. Examining international practices in the management of pregnant women with von Willebrand disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2022;20:82–91

TRAITEMENT PAR ASCIMINIB DANS LES LAL B PHI+ ET TRANSFORMATIONS AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES DE LMC



Mathilde CHANUT
Interne en Hématologie
à l'AP-HP

La prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome de Philadelphie (LAL Ph+) et les transformations aiguës lymphoblastiques de leucémie myéloïde chronique (TA-LMC) a été profondément transformée par l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'imatinib, puis les ITK de deuxième et de troisième génération, ont permis d'améliorer significativement les taux de réponse et la survie. Néanmoins, 20 à 30 % des patients rechutent, principalement en raison de résistances acquises liées à des mutations du domaine tyrosine kinase (TKD) de BCR::ABL1, en particulier la mutation T315I. Le ponatinib, ITK de troisième génération actif sur cette mutation, est actuellement considéré comme l'ITK le plus efficace dans la LAL Ph+ en situation de rechute ou de résistance.

L'asciminib (ASC) est un inhibiteur de type STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) qui se distingue des autres ITK par son mécanisme d'action. Il se lie au site de myristoylation de la protéine ABL1, stabilisant celle-ci dans une conformation inactive et inhibant ainsi l'activité kinase constitutive de BCR::ABL1. Bien que l'ASC ait été approuvé par la FDA pour le traitement de première ligne de la LMC, les données concernant son utilisation dans la LAL Ph+ et la TA-LMC après échec des ITK, y compris le ponatinib, restent limitées. Cette étude vise à évaluer, en conditions de vie réelle, l'efficacité et la tolérance de l'ASC chez des patients atteints de LAL Ph+ ou de TA-LMC en rechute ou réfractaires (R/R).

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique (EWALL-OBS22), conduite dans 19 centres en France, conformément à la Déclaration d'Helsinki. Les patients inclus étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient reçu de l'ASC, seul ou en association, pour une LAL Ph+ ou une TA-LMC en rechute ou réfractaire après au moins une ligne de traitement à base d'ITK. L'ASC a été initialement fourni via un programme d'accès compassionnel jusqu'en novembre 2019, puis prescrit hors autorisation de mise sur le marché. La caractère réfractaire était évalué après l'induction et la première ligne de rattrapage.

Les critères de réponse incluaient la rémission complète (RC) et la rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi). La négativité de la maladie résiduelle mesurable (MRD) était définie par un rapport BCR::ABL1/ABL1 inférieur à 0,01 % dans la moelle osseuse. La survie globale (OS) et la survie sans événement (EFS) étaient calculées à partir du début de l'ASC, les événements étant définis par l'échec du traitement, la rechute ou le décès. Les analyses statistiques ont utilisé les méthodes de Kaplan-Meier, le test du log-rank et les modèles de régression de Cox.

Au total, 41 patients ont été inclus entre novembre 2019 et avril 2024, dont 33 atteints de LAL Ph+ et 8 de TA-LMC. L'âge médian était de 56 ans (19–84 ans) et 34 % des patients présentaient des comorbidités, principalement cardiovasculaires. Vingt-trois patients ont reçu l'ASC dans le cadre d'un programme d'accès précoce et 18 hors AMM.

Au moment de l'initiation de l'ASC, la majorité des patients était en situation avancée : 24 en rechute hématologique, 7 en rechute moléculaire, 5 réfractaires à la ligne précédente et 1 en rechute isolée du système nerveux central (SNC). Quatre patients en rémission complète, traités par ASC uniquement en raison d'une intolérance à tous les ITK disponibles, ont été exclus de l'analyse d'efficacité. La plupart des patients (78 %) recevaient l'ASC en troisième ligne ou au-delà (médiane de 3 lignes), et 93 % avaient déjà été exposés au ponatinib. Dix-huit patients avaient rechuté après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), dont quatre après une deuxième greffe, et deux patients avaient rechuté après une thérapie par CAR-T cells.

Une analyse des mutations TKD avant l'initiation de l'ASC était disponible chez 35 patients et révélait la présence d'une mutation dans 77 % des cas. La mutation T315I était la plus fréquente (67 %), suivie de mutations composites chez huit patients. D'autres mutations, plus rares, incluaient E255V, E255K, F311L, F317L et Y253H.

En cohérence avec le profil mutationnel, l'ASC a été administré à la dose de 200 mg deux fois par jour chez 83 % des patients. Dix patients

ont reçu l'ASC en association avec une chimiothérapie, et onze en association avec d'autres traitements, incluant des immunothérapies dirigées contre les cellules B (blinatumomab ou inotuzumab), un autre ITK, une infusion de lymphocytes du donneur ou une thérapie par CAR-T cells. Près de la moitié des patients ont reçu l'ASC en monothérapie. Après traitement par ASC, 10 patients ont pu être orientés vers une thérapie cellulaire (allo-CSH et/ou CAR-T).

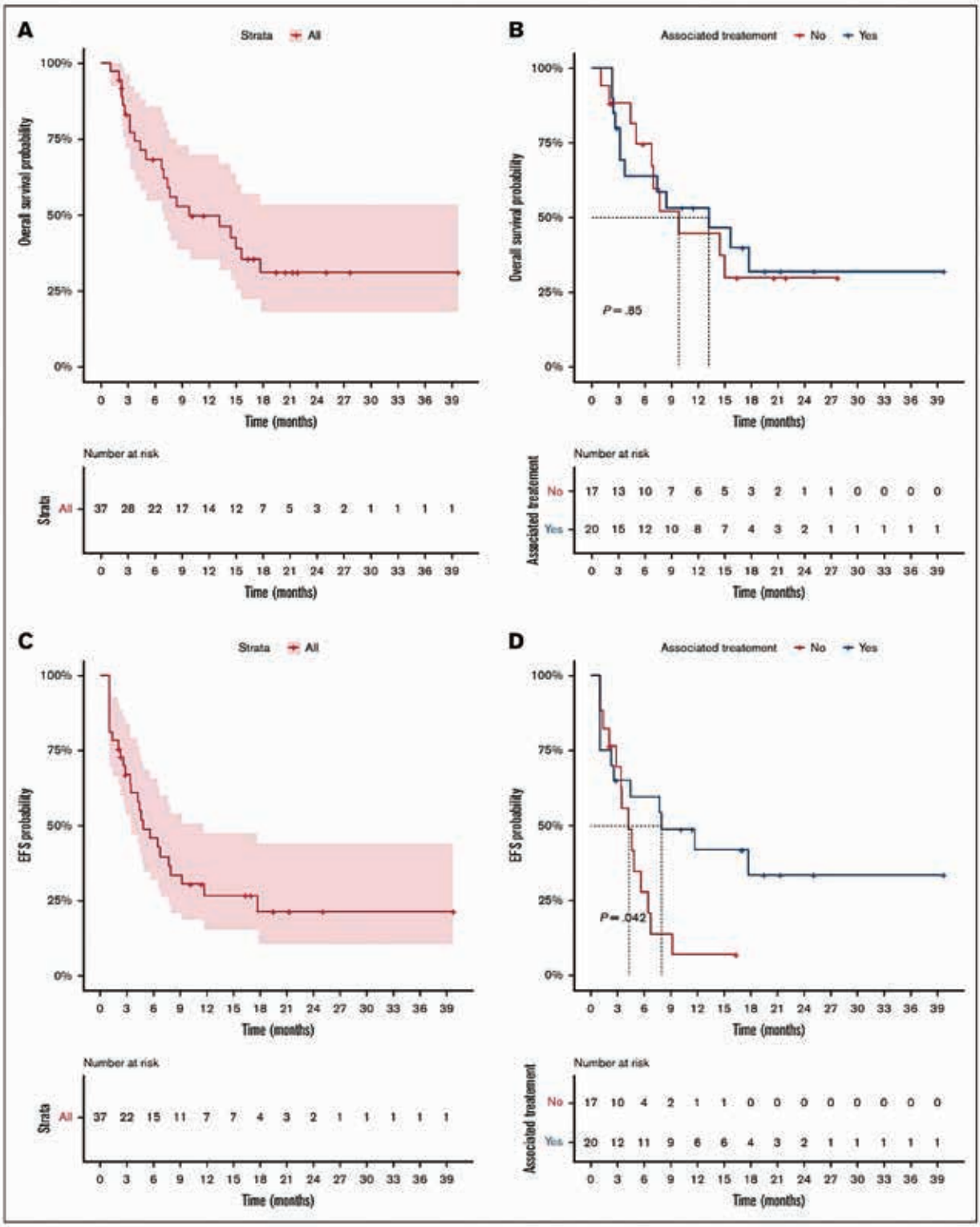


Figure 1. Devenir des patients traités par asciminib.

(A) *Survie globale des patients avec LAL B Phi+ en R/R.* ***(B)*** *Survie globale des patients traités par asciminib en combinaison (bleu) ou en monothérapie (rouge).* ***(C)*** *Survie sans événement des patients avec LAL B Phi+ en R/R traités par asciminib.* ***(D)*** *Survie sans événement des patients traités par asciminib en combinaison (bleu) ou monothérapie (rouge).*

Parmi les 36 patients évaluables, 83 % ont obtenu une RC ou une RCi. Les taux de réponse étaient élevés aussi bien en monothérapie (88 %) qu'en association (79 %). La négativité MRD a été atteinte chez 57 % des patients disposant d'un prélèvement médullaire évaluable. En excluant les patients en rechute moléculaire au début de l'ASC, 79 % des patients ont obtenu une RC ou RCi, avec un taux de négativité MRD de 56 %, sans différence significative entre LAL Ph+ et TA-LMC.

Avec un suivi médian de 7,6 mois, la survie globale médiane était de 9,8 mois et la survie sans événement médiane de 4,9 mois. L'EFS était plus longue lorsque l'ASC était utilisé en association plutôt qu'en monothérapie. La durée médiane de rémission était de 4,9 mois. Seize patients ont rechuté, principalement sous forme de rechutes hématologiques, mais aussi de rechutes moléculaires ou isolées du SNC, soulignant la difficulté du contrôle de l'atteinte neurologique avec les schémas à base d'ASC.

L'analyse des mécanismes de résistance chez les patients rechutant après une réponse à l'ASC a mis en évidence l'émergence de la mutation Q252H, parfois associée à T315I, dont le mécanisme est à investiguer. Sur le plan de la tolérance, 27 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade 3-4, principalement des cytopénies, sans arrêt définitif de l'ASC pour intolérance.

Malgré les limites inhérentes au caractère rétrospectif de l'étude, ces données en vie réelle montrent que l'ASC est associé à des taux de réponse élevés et à des résultats de survie encourageants chez des patients lourdement prétraités atteints de LAL Ph+ ou de TA-LMC R/R. L'ASC apparaît ainsi comme une option thérapeutique pertinente, notamment comme traitement de transition vers des approches curatives telles que l'allogreffe ou les thérapies cellulaires. Ces résultats soutiennent le développement futur de stratégies combinant l'ASC à d'autres traitements, en particulier les immunothérapies, dans les leucémies aiguës Ph+.

Source

Chanut M, Cabannes-Hamy A, Balsat M, Sahki N, Raffoux E, Hicheri Y, Lioure B, Laemmel L, Leguay T, Cacheux V, Gallego-Hernanz MP, Pieragostini A, Roth-Guepin G, Gabellier L, Denizon N, Willems L, Cabrera Q, Chantepie S, Coiteux V, Capdupuy C, Carré M, Machet A, Lambert J, Roux S, Nicolini FE, Boissel N, Clappier E, Kim R, Rousselot P. Asciminib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2025 Sep 23;9(18):4580-4584. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016665. PMID: 40601900; PMCID: PMC12452587.

CARACTÉRISATION CLINICO-BIOLOGIQUE ET FACTEURS DE RISQUE DE TRANSFORMATION AIGUË DES LMMC



Leila CYSIQUE
Cheffe de clinique en hématologie
CHU de Guadeloupe

La Leucémie Myélomonocytaire Chronique (LMMC) est définie dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022 comme une hémopathie myéloïde clonale maligne appartenant aux syndromes frontières des néoplasmes myélodysplasiques (SMD)/ myéloprolifératifs (NMP), dont elle constitue l'entité la plus fréquente. Il s'agit d'une hémopathie agressive avec un âge médian au diagnostic de 70 ans et une médiane de survie estimée à 34 mois. Son pronostic est hétérogène avec un risque de transformation aiguë (TA) en LAM évalué entre 20 et 30 %. Bien que des altérations génétiques récurrentes aient été identifiées, les mécanismes biologiques de la TA restent mal compris et les options thérapeutiques actuelles sont souvent inefficaces.

Notre étude, menée dans 8 centres du GFM, a inclus 142 patients avec LMMC ayant évolué en LAM entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2023. L'objectif principal était de réaliser une analyse de l'évolution clonale entre la phase LMMC et la phase LAM à partir des données de cytogénétiques et de biologie moléculaire recueillies dans les dossiers de patients. Secondairement, nous avons cherché à décrire les modalités de traitement et leur impact sur le délai de TA et la survie et à identifier des paramètres associés à une progression rapide vers la TA. Enfin, nous avons mené une analyse sur les cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques par cytométrie en flux et réalisé des analyses protéogénomiques à l'échelle unicellulaire.

L'âge médian au diagnostic de LMMC était de 68 ans [47-92], et de 71 ans [47-93] pour celui de la LAM secondaire, avec une nette prédominance masculine (76 %). La médiane de suivi de la cohorte était de 38 mois et le délai médian de TA était de 25 mois. Au stade LMMC, 79 % des patients présentaient une LMMC-1 et 39 % d'entre eux, une forme proliférative de la maladie telle que définie par l'OMS 2022. Au stade LAM, 92 patients (65 %) ont présenté une LAM de pronostic défavorable telle que définie par l'European Leukemia Net (ELN 2022) et 48 (34 %) étaient non classables. La survie médiane après TA était de 5 mois [3-162].

On dénombrait 70 % de caryotype normaux au diagnostic de la LMMC et les principales anomalies retrouvées étaient par ordre de fréquence : les anomalies du chromosome 7 (5 %), la trisomie 8 isolée (5 %), la perte du Y (4.5 %). Au stade de LAM, nous avons recensé seulement 48 (42 %) caryotypes normaux et les principales anomalies correspondaient à des caryotypes complexes (20 %), des anomalies de structure (17 %), à des anomalies du chromosome 7 (11 %), et des trisomie 8 isolées (9 %).

Les mutations les plus fréquemment rencontrées lors de la phase chronique étaient *TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, NRAS, CBL, ONMT3A, JAK2, SF3B1, et FLT3*. Comparativement à la phase chronique, une augmentation significative du nombre médian de mutations (n= 7 ; p = 0,0009) et du nombre médian de gènes mutés (n=4 ; p *<0,0001*), a été observé en phase LAM. Les mutations les plus fréquemment observées à la TA étaient *TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1, NRAS, FLT3, STAG2, SF3B1, KRAS, et SF3B1*.

Au total, un changement de profil génétique a été observé dans 90 % des cas. Les mutations de *RUNX1, NRAS, FLT3, NPM1, CEBPA, BCOR et BCORL1* étaient plus fréquemment acquises lors de la progression.

Enfin, de façon générale, l'acquisition de nouvelles mutations était quasi-exclusivement sous-clonale sans disparition des clones portant les mutations drivers de LMMC.

En 1ère ligne de traitement de la LMMC, près de la moitié des patients était sous surveillance simple, 20 % ont reçus des HMA, 14 % une cytoréduction par hydroxyurée et 13 % des patients ont eu des soins de supports seuls (EPO, agonistes de la TPO ou transfusions). Les différentes modalités de traitement de la LMMC n'ont pas influencé le délai de TA.

Au stade LAM, un quart des patients ont reçu des soins de support. Après 2020, un tiers des patients ont été traités par l'association azacitidine-vénétoclax tandis que 14 % des patients ont reçu un HMA seul et près de 10 % une chimiothérapie intensive avec un schéma « 3+7 ». Toutefois, le bénéfice en termes de survie pour les LAM secondaires restait médiocre.

En analyse univariée, la présence au diagnostic de LMMC d'un tabagisme actif ou sevré, d'une splénomégalie, d'une anémie <10g/dL, d'une leucocytose >13 G/L, d'une blastose périphérique étaient associés à un délai de TA plus rapide. De même, la présence d'une forme proliférative, d'une cytogénétique à haut risque, d'une mutation de *NRAS, EZH2, RUNX1, FLT3, ou U2AF1*, ainsi que les scores Mayo, CPSS et CPSS-mol étaient pronostiques.

Nous avons identifié des facteurs de risque de transformation et pronostiques du délai de TA confirmés en analyse multivariée : le tabagisme actif ou sevré, l'anémie < 10 g/dL, et la présence d'une mutation de *NRAS*.

En analysant des échantillons successifs d'un patient atteint de LMMC à différents stades (LMMC-1, LMMC-2 et LAM-s), nous avons étudié l'évolution des cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques (CSPH) par cytométrie en flux.

Nous avons mis en évidence une modification progressive de l'architecture des CSPH au cours de la transformation aiguë, caractérisée par une augmentation marquée des progéniteurs LMPP (CD45RA +, cogo-) au détriment du compartiment souche (CD45RA-, cogo+).

L'analyse protéogénomique unicellulaire a permis d'identifier et de quantifier précisément les différentes sous-populations cellulaires ainsi que les clones mutés, avec des résultats prometteurs.

Notre étude rapporte la plus grande cohorte française de patients atteints de LMMC transformée. Nos résultats ont montré que les traitements actuels de la LMMC restent limités et n'affectent pas le délai de transformation aiguë. Ils soulignent l'intérêt d'effectuer un suivi moléculaire dans les LMMC à haut risque et de développer de nouveaux traitements en raison de l'inefficacité des thérapies actuelles au stade de LAM post-LMMC.

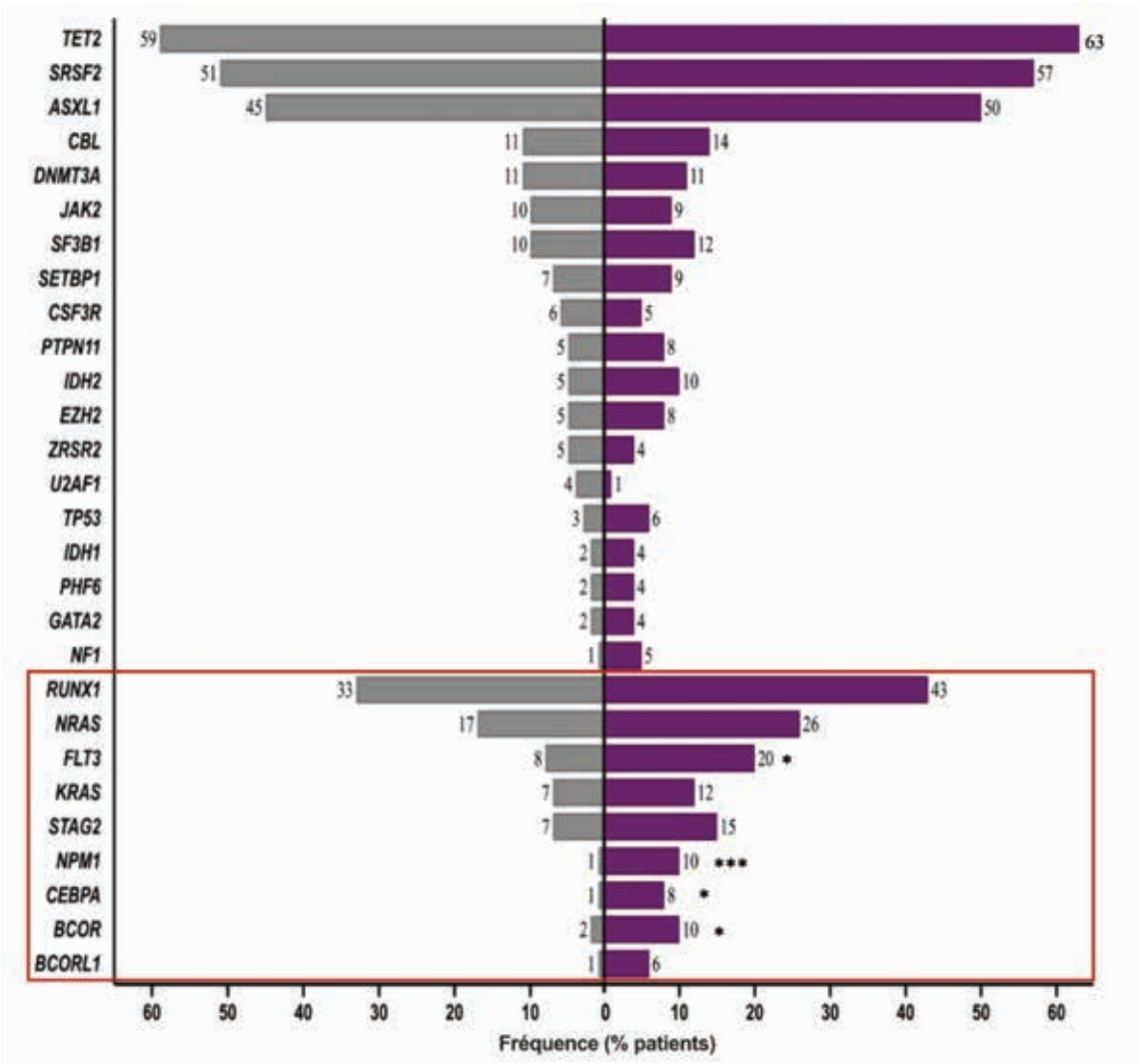


Figure 3. Fréquence des mutations au diagnostic de LMMC et de LAM.
Histogrammes représentant la distribution des mutations retrouvées aux 2 phases (Graphpad, Prism10). La couleur grise est utilisée pour représenter la phase chronique de LMMC, tandis que la couleur violette représente la phase LAM. Les mutations préférentiellement acquises à la TA sont représentées dans l'encadré rouge. * : $p< 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ et **** : $p< 0.0001$

MALADIE DE VON WILLEBRAND ET ACCOUCHEMENT



Yaquine MECHELFEKH
Interne en Hématologie
CHU d'Angers

La grossesse induit une hypercoagulabilité physiologique, caractérisée par une augmentation des facteurs VIII, von Willebrand (VWF) et fibrinogène et une diminution de la fibrinolyse. Chez les patientes atteintes de maladie de von Willebrand (Von Willebrand Disease, VWD), ces modifications sont hétérogènes selon le type et la sévérité du déficit, exposant à un risque variable d'hémorragies obstétricales, notamment en péripartum.

Mots-clés
Von Willebrand, grossesse, accouchement, hémorragie obstétricale, substitution.

Physiopathologie de l'hémostase pendant la grossesse

La maladie de von Willebrand, ou Von Willebrand Disease (VWD) est la coagulopathie héréditaire la plus fréquente, avec une prévalence estimée à 1 % de la population générale et jusqu'à 24 % chez les femmes consultant pour ménorragies [1]. La grossesse s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité, destiné à limiter l'hémorragie du travail. Pendant la grossesse, certains facteurs de la coagulation voient leur taux évoluer. Le fibrinogène, le facteur de Von Willebrand (VWF) ainsi que les facteurs VII, VIII, IX, X et XII augmentent [2]. L'augmentation du taux de VWF et du facteur VIII (FVIII) débutent à partir du 2ème trimestre. Chez la femme saine, les taux de VWF et de FVIII peuvent atteindre respectivement 400-500 % et 150-200 % en fin de grossesse. Les facteurs II et V restent généralement constants. En parallèle de la thrombopénie, la protéine S voit quant à elle son taux s'abaisser précocement. La quantité d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) augmente et le taux sanguin de PAI-2 devient significatif, ce dernier étant sécrété par le placenta. Ces variations diminuent la fibrinolyse et favorisent l'hypercoagulabilité [2].

En Post-partum, la cinétique du retour à la normale se traduit par une chute du FVIII de 20 % à H24, puis 30 % à J3, pour un retour à un taux basal entre J7 et J21. Le VWF diminue rapidement la première semaine, puis plus lentement jusqu'à trois semaines postpartum.

Cet état d'hypercoagulabilité naturelle prévient le risque hémorragique lors de la délivrance mais expose à un risque thrombotique et masque partiellement les déficits de VWF, compliquant la prédiction du risque hémorragique chez les patientes VWD [1].

Classification de la VWD et implications obstétricales

En fonction des différents types et sous-types de VWD, les implications obstétricales seront différentes. On classifie la VWD en 3 types : le type 1 (déficit quantitatif partiel), le type 2 (déficit qualitatif) et le type 3 (déficit quantitatif complet).

Dans le type 1, on distingue les déficits modérés qui ont des taux de VWF compris entre 30 et 50 %, qui peuvent être reclassés en Low VWF s'ils sont cliniquement asymptomatiques [3], des déficits sévères en VWF (< 30 %). Les déficits modérés verront pendant la grossesse une augmentation progressive de leurs taux de VWF et FVIII jusqu'à normalisation partielle au terme. Cette augmentation reste relative par rapport à des femmes saines mais permet tout de même de couvrir le risque hémorragique. Dans les déficits sévères (< 30 %), l'augmentation est insuffisante et nécessite souvent une substitution thérapeutique.

Le type 2 est séparé en plusieurs sous-types :

- 2A : absence de multimères de VWF de haut poids moléculaire, et réduction d'affinité plaquettaire.

- 2B : hyperaffinité pour la glycoprotéine Ib (GPIb), associée éventuellement à une thrombopénie.
- 2M : affinité réduite pour la GPIb.
- 2N : liaison au FVIII altérée (phénotype d'hémophilie A mineure).

Durant la grossesse des patientes atteintes de VWD de type 2, il y a une augmentation quantitative du taux de VWF et donc du taux de VWF antigène (VWF:Ag). Le déficit étant qualitatif, la normalisation du taux de VWF activité (VWF:Act) sera partielle et très variable, notamment dans les types 2A, 2B et 2M. De plus, dans le type 2B, on peut observer une majoration de la thrombopénie par augmentation de VWF anormal. Dans le type 2N, la correction du taux de FVIII est inconstante.

Le type 3 étant un déficit complet, aucune correction n'est observée. L'absence de VWF et de FVIII entraîne une symptomatologie à la fois proche de celle de la VWD et de celle de l'hémophilie avec des hémorragies muqueuses et articulaires, ainsi qu'un haut risque hémorragique obstétrical.

Risque hémorragique chez les patientes VWD

Le risque hémorragique pendant la grossesse chez les patientes VWD n'est pas clairement défini. En antépartum, James et al. [4] ont souligné que le risque hémorragique chez les patientes VWD était 10 fois supérieur (OR = 10,2 ; IC à 95 % : 7,1, 14,6). Pourtant, il n'a pas été décrit de risque accru de décollement placentaire, d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin ou de mortinatalité. De plus, Siboni et al. [5] n'ont pas mis en évidence de différence significative de risque de saignement utérin entre femmes saines et femmes atteintes de VWD.

Un potentiel risque augmenté d'avortement spontané n'est pas non plus établi. Une étude rétrospective contrôlée sur une cohorte de 712 patients n'a pas montré d'augmentation de surrisque d'avortement spontané dans le groupe de patients atteints de VWD de type 1 [6]. L'étude de Lak et al. [7] sur 385 patients atteintes de VWD de type 3 a confirmé cette tendance.

Le risque hémorragique est très variable selon le type de maladie de Willebrand et le stade d'avancement de la grossesse. Les hémorragies gynécologiques obstétricales ne sont pas spécifiques de la maladie de Willebrand et leur survenue doit faire considérer les diagnostics différentiels.

Chez les patientes atteintes de VWD, le risque hémorragique est accru lors de l'accouchement et en post-partum.

Les données de la littérature concernant ce risque et sa sévérité sont discordantes. Les premières séries historiques rapportaient des taux d'hémorragie du postpartum (HPP) variant de 15 à 60 % chez les patientes VWD [8, 9], reflétant une hétérogénéité importante des phénotypes. Cette variabilité est particulièrement marquée dans le type 1, qui inclut des femmes avec un large éventail de taux WVF et de FVIII, compliquant l'évaluation du risque réel.

Tosetto et al. [6] ont comparé le risque hémorragique à l'accouchement entre les femmes atteintes de VWD et les autres femmes saines de leur famille, sans démontrer de différence significative. Néanmoins, une étude contrôlée américaine de grande ampleur [4], analysant 4 067 accouchements entre 2000 et 2003 rapporte une augmentation significative du risque d'HPP chez les femmes VWD (OR 1,5 ; IC95 % 1,1–2,0) et un risque de nécessité de transfusion multiplié par cinq (OR 4,7 ; IC95 % 3,2–7,0) comparé aux femmes sans VWD.

Des cas d'HPP significative nécessitant une transfusion ont été rapportés chez des patientes présentant des taux de VWF apparemment normaux au moment de l'accouchement [10, 11]. Cela souligne la nécessité d'une surveillance rapprochée et suggère également la nécessité de rechercher d'éventuelles autres étiologies de saignement que celle de la VWD.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic biologique doit être fait avant la grossesse et les taux de base (VWF:Ag, VWF:Act et FVIII) doivent être connus. Il est recommandé de doser le FVIII et le VWF au 3ème trimestre afin d'apprécier la correction des taux et adapter une éventuelle prophylaxie [12]. Le Protocole National de Soins (PNDS) de la maladie de Willebrand propose un dosage dès la 28ème semaine d'aménorrhée. Cela permet d'orienter la patiente vers une maternité de type 2 ou type 3. Ces patientes bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire (hémostasien, anesthésiste, obstétricien, pédiatre et pharmacien). Le suivi et les décisions de substitution des gestes invasifs doivent se baser sur le taux de FVIII et du VWF:Act.

L'anesthésie neuraxiale (AN) présente un risque pour les patients atteints de troubles de l'hémostase, le principal risque hémorragique étant l'hématome périmédullaire. Chez les patientes dont le taux de VWF est corrigé en fin de grossesse, l'AN peut être réalisée sans substitution. Aucune recommandation claire n'est cependant établie concernant la réalisation de l'anesthésie neuraxiale chez les femmes atteintes de VWD avec un taux de VWF non spontanément corrigé en fin de grossesse. Les diverses recommandations nationales

et internationales sont discordantes. Une étude rétrospective, en cours de publication, réalisée parmi les hôpitaux du réseau MHEMO suggère que les patientes atteintes de VWD et présentant des taux de VWF non spontanément corrigés en fin de grossesse pourraient bénéficier sans surrisque d'une AN sous couvert de substitution en VWF.

Le traitement substitutif consiste en l'injection de concentrés de VWF ± FVIII. En fonction du taux de FVIII en fin de grossesse, il est possible d'utiliser pour la première injection une spécialité pharmaceutique contenant à la fois du VWF et du FVIII. La posologie usuelle est de 40 à 60 UI/kg toutes les 12 à 24h.

La desmopressine est quant à elle essentiellement utilisée en post-partum (surtout par voie IV). Elle implique cependant une restriction hydrique en cas d'injections répétées et peut donc être incompatible avec un allaitement. Par ailleurs, elle nécessite au préalable la réalisation d'un test pour évaluer la réponse de la patiente au traitement. En antépartum, l'utilisation de la desmopressine est rare, bien que sa contre-indication ne soit pas formellement démontrée.

Dans la VWD de type 1, une normalisation du taux de VWF (> 50 %) en fin de grossesse ne nécessite pas de traitement spécifique. Une surveillance du post-partum de 3 à 5 jours est nécessaire et l'administration d'acide tranexamique est indiquée en cas d'accouchement par césarienne. Dans les déficits de type 2 et 3, le traitement substitutif par concentrés en VWF dure en moyenne 3 jours pour les accouchements par voie basse et 5 jours par césarienne. La surveillance du post-partum est prolongée et l'administration d'acide tranexamique est quasi-systématique. L'utilisation d'une hormonothérapie œstro-progestative est à discuter au cas par cas.

Il est donc essentiel d'anticiper la stratégie thérapeutique dès le début de la grossesse afin de pouvoir adapter la posologie et la durée de la substitution selon le contexte (voie d'accouchement, type de déficit).

Par ailleurs, certaines manœuvres obstétricales et en particulier les extractions instrumentales, comme l'usage de ventouse ou de forceps, doivent être discutées en raison du risque de saignement pour le nouveau-né potentiellement atteint [13], notamment chez les types 3 et 2 sévères. Chez ces patients, le dosage du VWF:Act et FVIII peut être réalisé, notamment sur sang de cordon [14]. En cas de suspicion de déficit modéré, le dosage est conseillé après 6 mois de vie du fait de l'élévation physiologique des taux de VWF et de FVIII à la naissance [15].

Références

1. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. Eur J Haematol. 2019;103(2):73–79.
2. Scholefield H, Plante LA, Velde M van de, editors. General medical considerations. Maternal Critical Care: A Multidisciplinary Approach, Cambridge: Cambridge University Press; 2013, p. 107–78.
3. O'Donnell JS, Baker RI, Atiq F. Low von Willebrand factor—unraveling an enigma wrapped in a conundrum. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2024;22:3383–8.
4. James AH, Jamison MG. Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007;5:1165–9.
5. Siboni SM, Spreafico M, Calò L, Maino A, Santagostino E, Federici AB, et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. Haemophilia 2009;15:1291–9.
6. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006;4:766–73.
7. Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. Br J Haematol 2000;111:1236–9.
8. Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B. Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. Haemophilia 2003;9:292–7.
9. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. Haemophilia 2000;6:643–8.
10. Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv 2018;2:1784–91.
11. Makhamreh MM, Kass SL, Russo ML, Ahmadzia H, Al-Kouatly HB. Type 3 von Willebrand Disease in Pregnancy: A Systematic Literature Review. Am J Perinatol 2021;38:436–48.
12. Protocole National de Soins (PNDS) de la Maladie de Willebrand, Haute Autorité de Santé (HAS), https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021 02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf, consulté le 20 juillet 2025.
13. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. Haematologica 2010;95:963–9.
14. Johnsen J. Von Willebrand Disease. 2009 Jun 4 [Updated 2024 Nov 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/
15. Weinger RS. Neonatal von Willebrand's Disease: Diagnostic Difficulty at Birth. Arch Pediatr Adolesc Med 1980;134:793.

LES APPROCHES D'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CIBLAGE DU SURFACEOME DE LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE

Article présenté

Immunotherapeutic targeting of surfaceome heterogeneity in AML

Marie-Eve Bordeleau, Éric Audemard, Arnaud Métois et al.

Cell Reports 2024



Dr Alexandre IAT

Assistant spécialiste en hématologie
Institut Paoli-Calmettes
Marseille

Introduction

Au cours des trois dernières décennies, l'hématologie et l'oncologie ont évolué vers une médecine personnalisée, centrée sur les marqueurs antigéniques [1], les caractéristiques moléculaires [2], les anomalies des voies de signalisation [3], permettant de traiter les néoplasies de façon ciblée.

Les thérapies ciblées regroupent un grand nombre d'approches thérapeutiques parmi lesquelles l'immunothérapie s'est imposée comme une révolution médicale tant elle a apporté de bénéfices dans une grande diversité de cancers [4].

La catégorie des immunothérapies regroupe plusieurs types de traitement parmi lesquels se trouvent les inhibiteurs de checkpoints avec comme exemple phare le Pembrolizumab (anti-PD-1) [4], les anticorps monoclonaux dont fait partie le Rituximab (anti-CD20) [5], les anticorps conjugués qui associent un anticorps couplé à un agent cytotoxique avec par exemple le Trastuzumab-deruxtecan [6] dans les tumeurs exprimant HER2.

Plus récemment, d'autres approches immunologiques ont apporté un progrès thérapeutique en impliquant le système immunitaire dans la lyse tumorale avec les anticorps bispécifiques, les T-cell engagers et les CAR-T cells. Parmi les T-cell engagers se positionne le Blinatumomab (anti-CD3 et anti-CD19) [7] qui a révolutionné la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique B en améliorant le contrôle de la maladie résiduelle. Les CAR-T cells constituent un traitement autonome capable de s'expendre et d'éliminer efficacement les cellules tumorales, souvent de façon prolongée dans le temps [8].

Cependant, certaines pathologies n'ont pas tiré grand bénéfice de l'avènement des immunothérapies parmi lesquelles se trouve la leucémie aiguë myéloïde (LAM) [9, 10].

Dans la LAM, les cibles morphologiques et du microenvironnement tumoral se sont souvent avérées décevantes, une seule immunothérapie a été validée, il s'agit du Gemtuzumab-Ozogamycine (anti-CD33 couplé à un agent cytotoxique) qui est efficace principalement dans les LAMs CBF, de bon pronostic [11].

L'article présenté ici porte sur l'analyse du surfaceome de la LAM et vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques qui pourraient être pertinentes pour le développement de nouvelles immunothérapies.

Méthodes

Le travail de cette équipe de chercheurs a porté sur 100 échantillons de patients atteints de LAM (non LAP) avec comme objectif d'identifier des cibles membranaires spécifiques et en particulier des cellules souches leucémiques.

Des données de transcriptomique, de protéomique et de protéomique membranaire ont été collectées pour identifier des patterns permettant de distinguer les cellules leucémiques des cellules saines. Ces analyses sont complémentaires, la transcriptomique a permis de nombreux progrès dans la compréhension du fonctionnement tumoral, mais elle présente la limite de négliger la machinerie traductionnelle, laquelle est prise en compte par l'approche protéomique.

L'analyse protéomique de surface est complexe, il est en effet à l'heure actuelle difficile de mettre en évidence les marqueurs présents à la membrane d'une cellule. Pour résoudre ce problème, cette équipe s'est basée sur l'outil SPAT (Surface Protein Annotation Tool) d'annotation des protéines de surface, un algorithme permettant d'attribuer un score de probabilité sur la localisation d'une protéine à la membrane sur son versant extracellulaire.

Différents sous-types de LAM ont été distingués et explorés dans cette étude comme les LAM avec inversion du chromosome 16, les remaniements MECOM, les LAM à caryotype complexe, etc. L'hypothèse soulevée dans cette étude est que l'hétérogénéité génétique se traduit par une hétérogénéité de marqueurs de surface.

Du séquençage ARN en single-cell a été réalisé pour identifier des antigènes exprimés en particulier par les cellules souches leucémiques, réservoir de la maladie.

Résultats

Pour chaque LAM, environ 2000 protéines sont détectées à la surface des cellules leucémiques, parmi celles-ci, 400 protéines avaient un score SPAT robuste. La plupart des échantillons analysés présentaient bien les marqueurs connus de la LAM (CD33, CD123).

Il a été observé que toutes les LAM n'expriment pas de façon homogène les différents marqueurs membranaires, il existe par exemple une sous-représentation de CD34 et CD2 dans les LAM avec inversion du chromosome 16, une surexpression du marqueur monocytaire CD300LB et une faible expression de CD34 pour les LAM avec remaniement de *KMT2A*.

Des marqueurs pan-LAM ont été recherchés, 262 protéines avec un score SPAT élevé ont été détectés dans plus de 80 % des échantillons de la cohorte.

Parmi ces antigènes pan-LAM, ceux présentant un score SPAT robuste (≥ 8) ont été identifiés. Dix d'entre eux sont la cible d'immunothérapies en cours de développement dans la LAM, 19 antigènes sont ciblés par d'autres immunothérapies en cours de développement dans d'autres pathologies et 3 marqueurs n'ont pas fait l'objet de ciblage thérapeutique. Parmi ces antigènes, huit d'entre eux sont exprimés à un niveau similaire ou supérieur à CD33 et ILR3A : LAIR1, CD47, PTPRC, FLT3, CD37, ITGA4, VSIR, CD74 (*figure 2*). Des analyses de cytométrie en flux ont confirmé l'expression d'ITGA4 et de VSIR dans les échantillons de LAM confortant leur intérêt clinique dans la LAM.

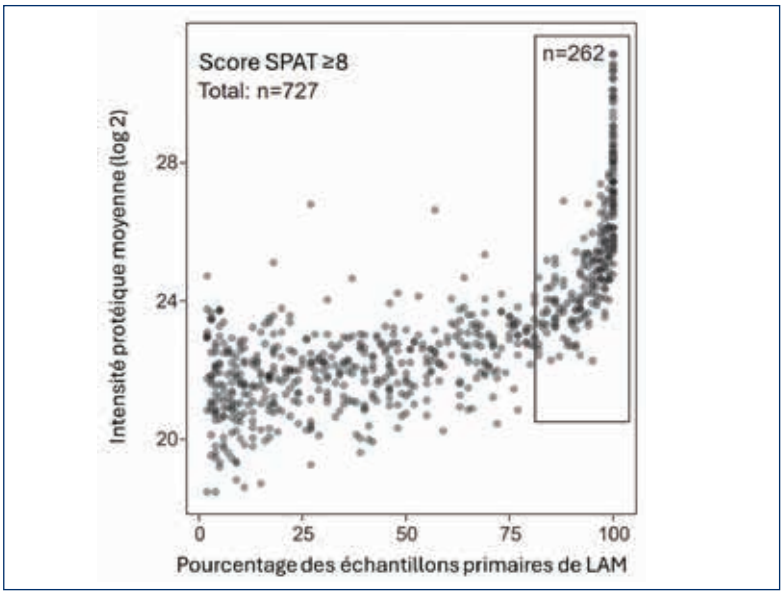


Figure 1. Intensité protéique moyenne du protéome de surface de la LAM en fonction du pourcentage d'échantillons dans lesquels chaque protéine est détectée.

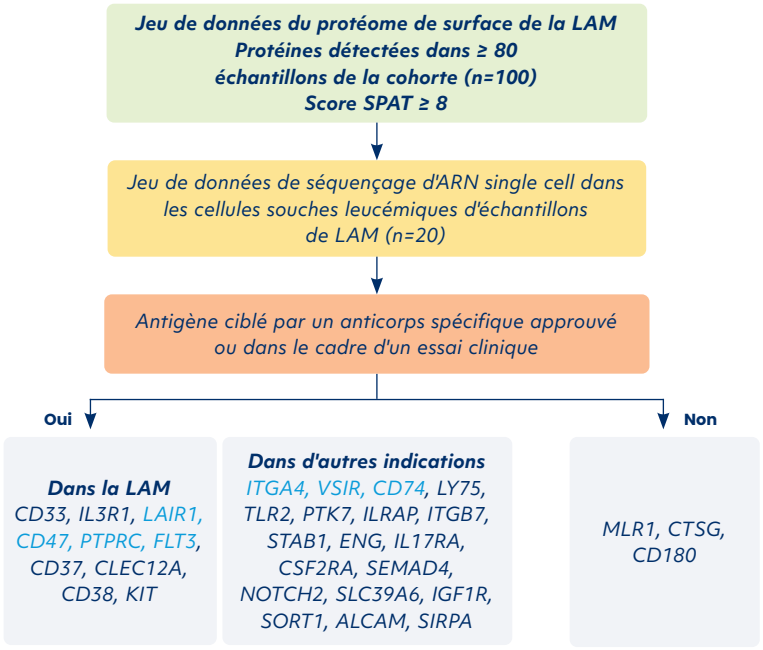


Figure 2. Représentation du processus de sélection des antigènes pan-LAM. Les antigènes exprimés par les cellules de LAM et les cellules souches leucémiques dans des proportions similaires ou supérieures à celles de CD33 ou IL3RA sont notés en bleu.

Pour évaluer l'expression de ces marqueurs à la surface des cellules souches leucémiques, une analyse complémentaire des protéines pan-LAM a été poursuivie par une approche de single-cell. Les transcriptomes d'échantillons riches en cellules souches leucémiques ont été comparés aux échantillons pauvres et trois marqueurs exprimés préférentiellement dans le compartiment souche ont été retenus SLC38A1, CD34 et NPR3. Douze marqueurs complémentaires ont également été identifiés mais dans des sous-groupes spécifiques de LAM, cette observation témoigne d'une différence phénotypique des cellules souches leucémiques entre les différents sous-groupes de LAM (*figure 3 et figure 4*).

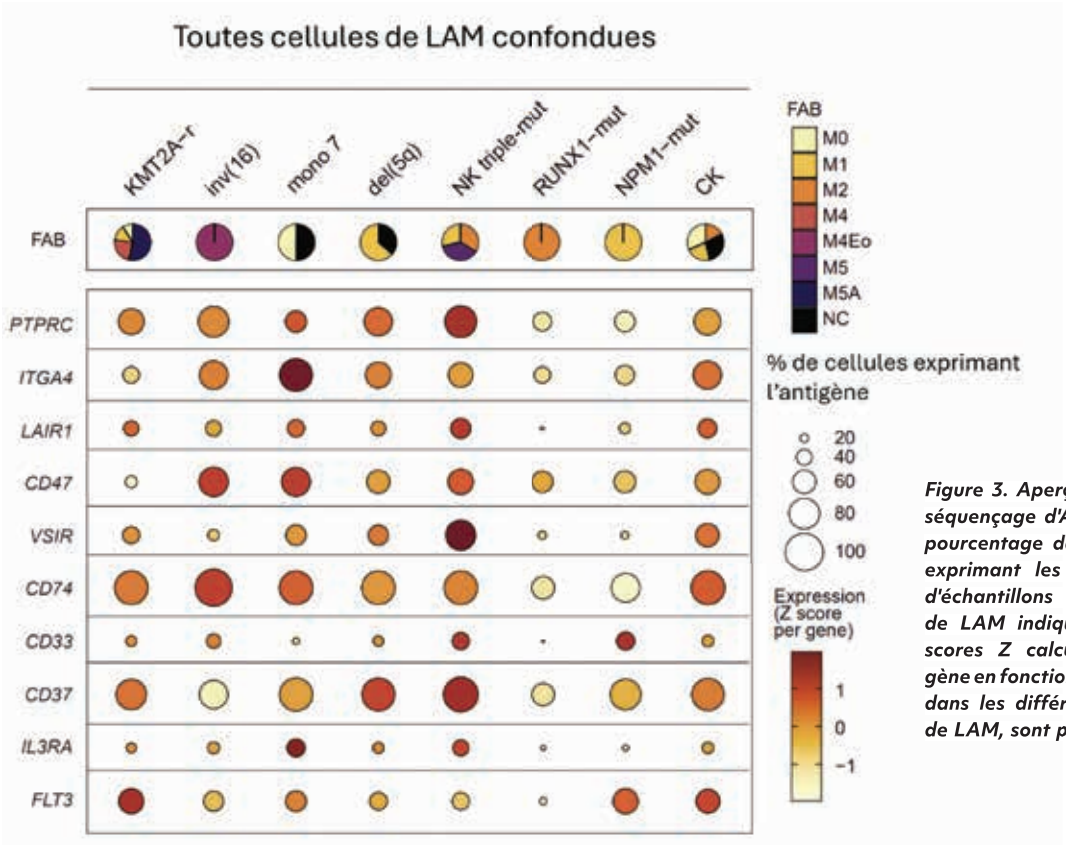


Figure 3. Aperçu des données de séquençage d'ARN single-cell. Le pourcentage de cellules de LAM exprimant les antigènes, issues d'échantillons des sous-groupes de LAM indiqués, ainsi que les scores Z calculés pour chaque gène en fonction de son expression dans les différents sous-groupes de LAM, sont présentés.

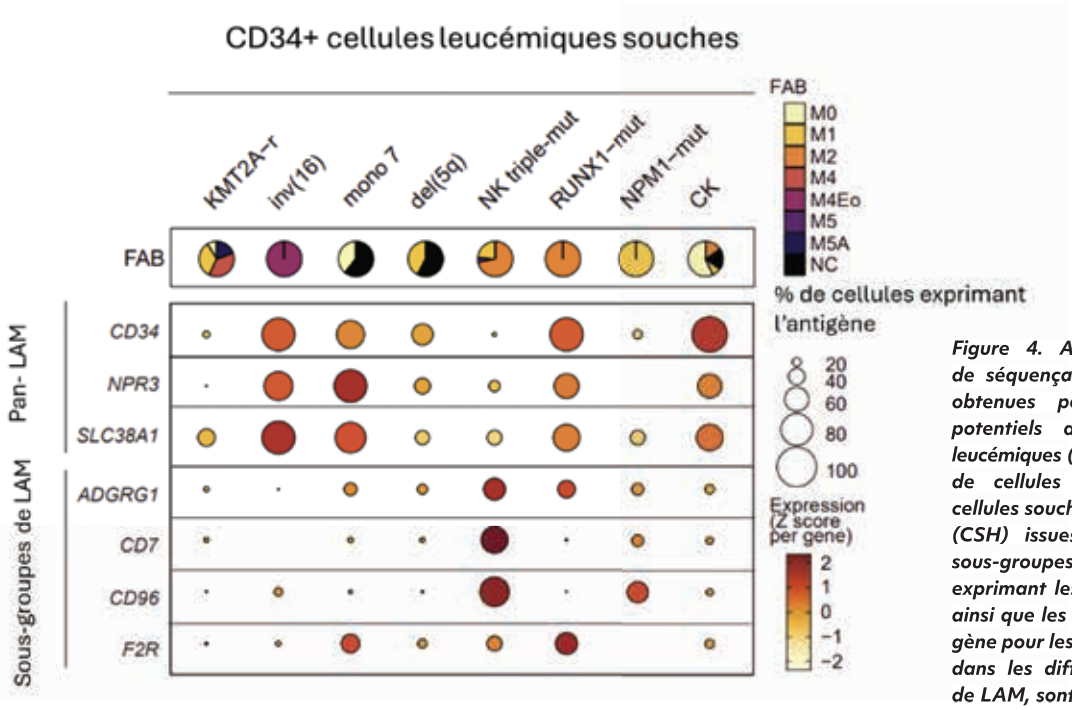


Figure 4. Aperçu des données de séquençage d'ARN single-cell obtenues pour les marqueurs potentiels de cellules souches leucémiques (CSL). Le pourcentage de cellules de LAM de type cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues d'échantillons des sous-groupes de LAM indiqués, exprimant les antigènes indiqués, ainsi que les scores Z calculés par gène pour les niveaux d'expression dans les différents sous-groupes de LAM, sont présentés.

Concernant les analyses des différents sous-groupes, une population d'intérêt concerne les LAM à caryotype complexe. Leur analyse a permis d'identifier trois antigènes candidats (ENG, PTPRC et CD47). ENG est la protéine de surface la plus fortement exprimée par les cellules LAM à caryotype complexe et avec réarrangement de *MECOM* par rapport aux autres sous-groupes de LAM et cette observation a été confirmée par cytométrie en flux (*figure 5*).

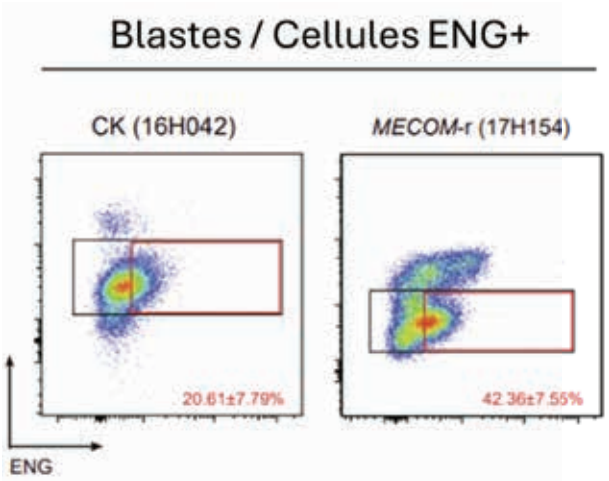


Figure 5. Analyse par cytométrie en flux de l'expression d'ENG à la surface de cellules dans des échantillons primaires de LAM (CK, n = 9 ; MECOM -r, n = 10). Les profils de deux échantillons représentatifs sont présentés. La proportion moyenne de cellules exprimant l'antigène au sein de la population blastique pour les échantillons analysés est indiquée en rouge.

Discussion

Dans la LAM, les innovations thérapeutiques actuelles se tournent vers le ciblage des anomalies métaboliques, les anomalies de voies de signalisation, les résistances des voies de mort cellulaire. Les approches d'immunothérapie n'ont pas permis jusqu'alors d'apporter de bénéfice en survie pour l'ensemble des sous-types de LAM bien que l'approche de ciblage morphologique apparaisse pertinente.

Cette étude souligne que l'approche protéomique de surface pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles pour le design d'immunothérapies à visée de réduction de la charge blastique voire de cibler le réservoir de cellules souches leucémiques à l'origine de la persistance de la maladie. Elle révèle également la complexité de l'hétérogénéité phénotypique et l'architecture cellulaire des leucémies aiguës myéloïdes qui pourraient également constituer des défis dans le cadre d'une approche thérapeutique par immunothérapie.

Bibliographie

1. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I Clinical Trial Using Escalating Single-Dose Infusion of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody (IDEC-C2B8) in Patients With Recurrent B-Cell Lymphoma. Blood. 15 oct 1994;84(8):2457-66.
2. Gallogly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. Ther Adv Hematol. sept 2017;8(9):245-61.
3. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. mars 2014;15(3):323-32.
4. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 1 janv 2020;38(1):1-10.
5. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. Blood. 15 oct 1994;84(8):2457-66.
6. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study - The Lancet Oncology [Internet]. [cité 31 janv 2026]. Disponible sur : https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30097-X/fulltext
7. Ali S, Moreau A, Melchiorri D, Camarero J, Josephson F, Olimpier O, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody to Be Approved by the EMA for Minimal Residual Disease. The Oncologist. avr 2020;25(4):e709-15.
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 28 déc 2017;377(26):2531-44.
9. He SZ, Busfield S, Ritchie DS, Hertzberg MS, Durrant S, Lewis ID, et al. A Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics and anti-leukemic activity of the anti-CD123 monoclonal antibody CSL360 in relapsed, refractory or high-risk acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. mai 2015;56(5):1406-15.
10. Ravandi F, Stein AS, Kantarjian HM, Walter RB, Paschka P, Jongen-Lavrencic M, et al. A Phase 1 First-in-Human Study of AMG 330, an Anti-CD33 Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Antibody Construct, in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML). Blood. 29 nov 2018;132(Supplement 1):25.
11. Efficacy and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Patients With CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia in First Relapse | Journal of Clinical Oncology

Immuno CONNECT

Soutenir le partage des connaissances en immunologie



Une plateforme experte pour optimiser la prise en charge post-immunothérapie

Des **cas cliniques immersifs**, directement ancrés dans la pratique réelle.

Des **contenus pratiques et synthétiques**, alignés sur les recommandations les plus récentes.

Et bien d'**autres outils**, conçus pour faciliter votre pratique au quotidien.

Rejoignez-nous sur **www.immunoconnect.fr** en **scannant le QR code**

GRIFOLS

Grifols France SARL
24 rue de Prony 75017 Paris - FRANCE
www.grifols.com

FR-UBD-2600004 - Février 2026

UN INHIBITEUR DE MÉNINE, LE RÉVUMÉNIB, EFFICACE DANS LES LAM MUTÉES *NPM1* EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRES



Lydia CHERFAOUI
Interne en Hématologie
CHU de Nice

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec mutation de *NPM1* représentent environ 30 % des LAM de l'adulte. Le blocage de la différenciation associé à cette mutation est secondaire à l'expression aberrante des gènes *HOX* et *MEIS1*, conséquence de l'interaction KMT2A–ménine [1].

Si elles sont généralement associées à un pronostic favorable en première ligne, près de la moitié des patients en rechute ou réfractaires (R/R) évoluent vers une progression de la maladie ou un décès malgré les stratégies thérapeutiques actuelles.

Le révuménib est un inhibiteur oral de la ménine de première classe qui bloque de manière sélective cette interaction et permet la restauration d'une différenciation des cellules leucémiques. Son utilisation a montré des résultats prometteurs dans l'étude AUGMENT-101 [2], essai multicentrique de phase I/II ayant conduit à son autorisation par la Food and Drug Administration chez les patients âgés de plus d'un an présentant une leucémie aiguë R/R avec réarrangement de *KMT2A*.

Nous rapportons ici les résultats de la cohorte de phase II de l'essai AUGMENT-101, incluant des patients adultes atteints de LAM avec mutation de *NPM1* en rechute ou réfractaire [3].

Les critères d'inclusion comprenaient une mutation de *NPM1* confirmée localement, la présence d'au moins 5 % de blastes médullaires, et l'absence d'atteinte neuroméningée active. Il n'existait pas de restriction quant au nombre ou au type de lignes thérapeutiques antérieures, incluant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le révuménib était administré par voie orale en continu, à la dose recommandée de 270 mg toutes les 12 heures (cycles de 28 jours), avec une réduction à 160 mg toutes les 12 heures chez les patients recevant concomitamment un inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A4. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression, toxicité inacceptable, ou absence de réponse après quatre cycles.

Les critères de jugement principaux étaient le taux de rémission complète (RC) et de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), ainsi que l'évaluation de la tolérance. Les critères secondaires incluaient le taux de réponse globale, la durée de réponse, la survie sans événement et la survie globale. Des analyses exploratoires portaient sur les co-mutations détectées par séquençage de nouvelle génération et sur l'impact transcriptionnel du traitement.

Au total, 84 patients atteints de LAM *NPM1* mutée en rechute ou réfractaire ont reçu au moins une dose de révuménib avec une analyse d'efficacité sur les 64 premiers patients inclus. L'âge médian était de 63 ans. La population était caractérisée par une prévalence élevée de co-mutations, notamment *FLT3-ITD* (31 %), *FLT3-TKD (7 %), IDH1 (13 %), IDH2 (12 %) et, plus rarement, TP53 (5 %).*

Les patients étaient lourdement prétraités, plus d'un tiers avaient reçu au moins trois lignes thérapeutiques antérieures, environ 75 % avaient été exposés au vénétoclax, près de 40 % à un inhibiteur de FLT3, et près d'un quart avaient déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le taux de RC/RCh était de 23 %. Le taux de réponse globale atteignait 46,9 % sans différence significative observée dans les différents sous-groupes analysés, y compris l'âge, le nombre de lignes antérieures ou l'antécédent d'allogreffe. Les patients porteurs de co-mutations *IDH1* ou *IDH2* présentaient des taux de réponse supérieurs à ceux observés dans la population globale, avec une association statistiquement significative pour *IDH1*. À l'inverse, certaines altérations, telles que les mutations de *STAG2*, semblaient associées à une moins bonne réponse, bien que ces analyses restent exploratoires.

La durée de réponse médiane était de 4,7 mois, permettant une stratégie de consolidation par allogreffe chez 5 patients (17 % des patients). Trois d'entre eux ont poursuivi le révuménib en post-allogreffe.

Sur le plan de la tolérance, Les toxicités les plus fréquemment observées comprenaient le syndrome de différenciation et l'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc), effets attendus du ciblage de la ménine [4]. Le syndrome de différenciation survenait précocement, avec une médiane d'apparition d'environ dix jours, et était contrôlé par l'administration de corticoïdes et l'interruption transitoire du traitement. Les cytopénies sévères liées au traitement étaient peu fréquentes et rarement responsables de réductions posologiques définitives.

Près de 80 % des patients ont présenté des effets secondaires liés au traitement, dont environ 60 % de grade ≥ 3 menant à une modification de dose chez 64 patients (76 %) et une interruption de dose chez 56 (67 %). Quatre patients (5 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires (arrêt cardiaque, syndrome de différenciation, ostéomyélite, allongement du QTc et syncope), et un patient est décédé d'un évènement secondaire en lien avec le traitement (arrêt cardiaque).

Les analyses transcriptomiques réalisées après un cycle de traitement ont montré, chez les patients répondeurs, une diminution de l'expression des gènes *HOX*, notamment *HOXA9*, alors qu'une persistance ou une augmentation de cette expression était observée chez les non-répondeurs. Ces données confirment le mécanisme d'action attendu du révuménib, reposant sur l'inhibition de l'activation aberrante du programme transcriptionnel *HOX/MEIS1*.

L'étude AUGMENT-101 apporte la première démonstration clinique qu'un inhibiteur de la ménine, le révuménib, est efficace chez des patients atteints de LAM *NPM1* mutée en rechute ou réfractaire. Le taux de RC/RCh observé, la proportion élevée de réponses globales et la possibilité d'un accès à l'allogreffe soulignent le potentiel thérapeutique de cette stratégie ciblée avec un profil de tolérance acceptable au regard de la gravité de la maladie, sous réserve d'une surveillance rapprochée des toxicités spécifiques, en particulier le syndrome de différenciation et les troubles du rythme. Les principales limites de l'étude résident dans son caractère non comparatif, la taille modeste de l'échantillon et un suivi relativement court.

Néanmoins, ces résultats constituent une avancée majeure et ouvrent la voie à l'intégration des inhibiteurs de la ménine dans les algorithmes thérapeutiques des LAM *NPM1* mutées, y compris en association à la chimiothérapie en première ligne, comme actuellement évalué dans des essais cliniques [5].

Bibliographie

1. Wang XQD, Fan D, Han Q, Liu Y, Miao H, Wang X, et al. Mutant NPM1 Hijacks Transcriptional Hubs to Maintain Pathogenic Gene Programs in Acute Myeloid Leukemia. Cancer Discov. 2023 Mar 1;13(3):724–45.
2. Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, et al. Menin Inhibition With Revumenib for KMT2A-Rearranged Relapsed or Refractory Acute Leukemia (AUGMENT-101). J Clin Oncol. 2025 Jan 1;43(1):75–84.
3. Menin inhibition with revumenib for NPM1-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the AUGMENT-101 study | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2026 Jan 29]. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/146/9/1065/537139/Menin-inhibition-with-revumenib-for-NPM1-mutated
4. Dhiman S, Dhillon V, Balasubramanian SK. Targeting Menin in Acute Myeloid Leukemia: Therapeutic Advances and Future Directions. Cancers. 2024 Jan;16(22):3743.
5. Jen WY, DiNardo C, Short N, Farhat A, El Hajjar G, Zhang B, et al. Phase II Study of the all-oral combination of revumenib (SNDX-5613) with decitabine/cedazuridine (ASTX727) and venetoclax (SAVE) in newly diagnosed AML. Blood. 2025 Nov 3;146(Supplement 1):47.

LE PIRTOBRUTINIB FAIT SES PREUVES DANS UN ESSAI DE PHASE 3 CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LLC ET PRÉALABLEMENT EXPOSÉS AUX INHIBITEURS DE BTK



Elise BANDET

Interne en Hématologie, AP-HP

La prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytique (LLC/LC) a connu une véritable révolution lors de la dernière décennie, avec le remplacement de l'immunochimiothérapie par des thérapies ciblées. Le traitement de première ligne repose à ce jour sur les inhibiteurs covalents de BTK (icBTK) en monothérapie continue, ou sur les traitements à durée fixe avec association Obinutuzumab et Vénétoclax, ou Ibrutinib et Vénétoclax [1]. On observe cependant un nombre croissant de patients rechutant après exposition à ces thérapies ciblées, avec des maladies difficiles à traiter et un pronostic péjoratif [2].

Le Pirtobrutinib est un inhibiteur non covalent de BTK ne partageant pas le site de fixation en C481 des icBTK, et dont l'activité est conservée chez des patients ayant acquis des mutations de résistances à ce site [3]. L'étude de phase 1/2 BRUIN a mis en évidence un intérêt thérapeutique du Pirtobrutinib chez les patients atteints de LLC/LC préalablement exposés aux icBTK [4]. L'étude de phase 3 randomisée, en ouvert et multicentrique BRUIN CLL-321 a évalué le Pirtobrutinib en monothérapie continue en comparaison avec un bras contrôle traité par Rituximab et Bendamustine ou par Rituximab et Idélalisib, au choix de l'investigateur (*Figure 1*). Les patients inclus étaient des adultes avec un état général conservé (PS ≥ 2) et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par icBTK. La randomisation était centralisée en 1:1 et stratifiée sur l'exposition antérieure au Vénétoclax et sur la présence ou non d'une délétion TP53. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) déterminée par un comité indépendant en aveugle du bras de randomisation.

Au total, 238 patients ont été inclus entre mars 2021 et juillet 2023, soit 119 patients dans chaque bras avec,

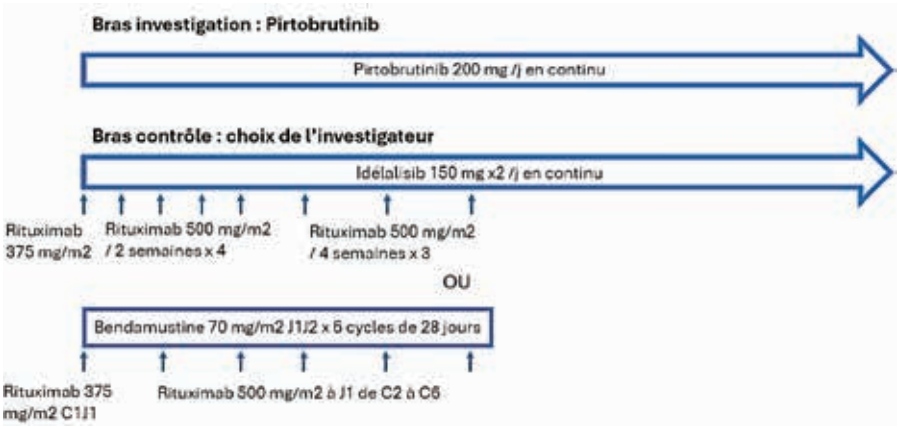


Figure 1. Schéma thérapeutique de l'essai BRUIN CLL-312 en fonction du bras de randomisation.

parmi les patients du bras contrôle, 82 assignés par l'investigateur à un traitement par Rituximab et Idélalisib et 37 à un traitement par Rituximab et Bendamustine. Trois et 10 patients des bras Pirtobrutinib et contrôle respectivement n'ont pas reçu de traitement, principalement du fait d'un retrait du consentement. Les caractéristiques étaient globalement équilibrées entre les bras avec un âge médian de 66 ans, 70 % d'hommes, et 50 % de patients exposés au Vénétoclax. Une légère surreprésentation de caryotypes complexes (72 % contre 59 %) et d'IGH non mutées (93 % contre 80 %) était observée dans le bras Pirtobrutinib. Le traitement antérieur par icBTK concernait principalement l'Ibrutinib (87 %), et 72 % des patients l'avaient arrêté pour progression. Une mutation C481S de BTK était présente chez 38 % des patients pour qui l'information était disponible.

Après un suivi médian de 17,2 mois, le Pirtobrutinib est associé à une amélioration significative de la survie sans progression (*Figure 2*). Les analyses en sous-groupes montrent également la persistance de cet effet, y compris chez les patients exposés au Vénétoclax. Un bénéfice est également rapporté sur les critères de jugements secondaires avec un taux de réponse globale de 65 % contre 53 % et un délai jusqu'au prochain traitement de 24 mois contre 10.9 mois (*Figure 2*). La survie globale à 18 mois n'était pas significativement modifiée et était de 73.4 % dans le bras Pirtobrutinib contre 70.8 % dans le bras contrôle. Le protocole autorisait un *crossover* vers le Pirtobrutinib en cas de progression avec critères de traitement et 76 % des patients ayant progressé dans le bras contrôle ont reçu du Pirtobrutinib, ce qui a pu impacter la survie globale. Les patients ayant une progression documentée sous traitement pouvaient le poursuivre à la discrétion de l'investigateur et 38.6 % des patients progressant sous Pirtobrutinib ont continué le traitement, ce qui pose la question de la pertinence de la SSP comme critère de jugement principal.

Les effets indésirables principaux rapportés dans le bras Pirtobrutinib étaient infectieux (22.4 % de pneumonies) et hématologiques. Trois évènements hémorragiques de grade ≥ 3, ainsi que 3 et 8 cas de fibrillation atriale et d'hypertension artérielle ont été notés chez les patients traités par Pirtobrutinib. Les réductions de doses et interruptions de traitement étaient plus fréquentes dans le bras contrôle (36.7 contre 11.2 %, et 34.9 contre 17.2 %). Le traitement était toujours en cours chez 39.7 % des patients sous Pirtobrutinib contre 6.5 % sous Idélalisib.

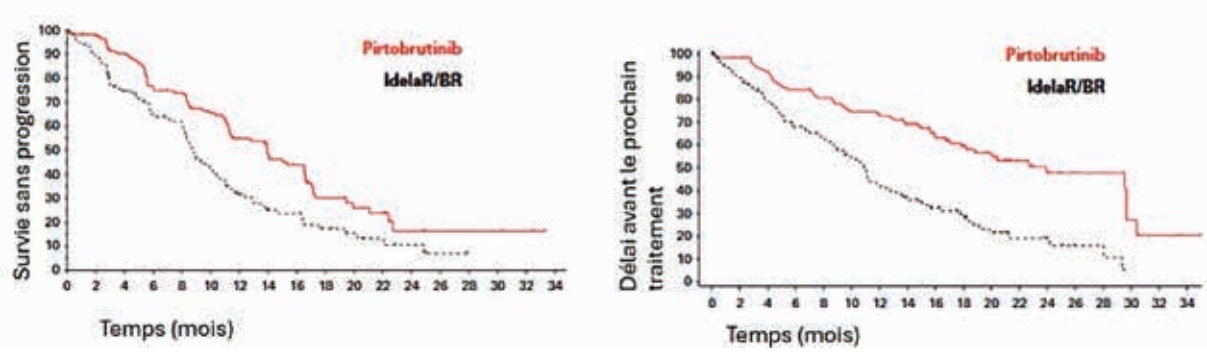


Figure 2. Survie sans progression et délai avant le prochain traitement en fonction du bras de randomisation.

En conclusion, cet essai confirme l'intérêt du Pirtobrutinib comme traitement de la LLC après échec d'icBTK. Des données préliminaires de phases 3 sur l'utilisation du Pirtobrutinib en comparaison à l'Ibrutinib chez des patients atteints de LLC et non préalablement exposés aux icBTK ont par ailleurs été présentés à l'ASH 2025, avec des données encourageantes sur le taux de réponse et un suivi encore immature sur la survie globale et sans progression [5]. La place du Pirtobrutinib dans l'arsenal thérapeutique de la LLC reste donc encore à établir.

Bibliographie

1. Al-Sawaf, O. et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med NEJMoa2515458 (2025) doi:10.1056/NEJMoa2515458.
2. Mato, A. R. et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 23, 57–67 (2023).
3. Gomez, E. B. et al. Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor. Blood blood.2022018674 (2023) doi:10.1182/blood.2022018674.
4. Mato, A. R. et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 389, 33–44 (2023).
5. Woyach, J. et al. Pirtobrutinib vs ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory CLL/SLL: Results from the first randomized phase III study comparing a non-covalent and covalent BTK inhibitor. Blood 146, 683–683 (2025)

MYÉLOFIBROSE EN 2026 : DU DIAGNOSTIC AUX STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES PERSONNALISÉES



Dr Michael LOSCHI
Maitre de conférences en hématologie
CHU de Nice

Interview réalisée par
Clarisse GIRAULT & Lydia CHERFAOUI
Internes en Hématologie
CHU de Nice

La myélofibrose est une néoplasie myéloproliférative chronique primitive ou secondaire caractérisée par une prolifération clonale myéloïde, associée dans 90 % des cas à des mutations dites « drivers » des gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, conduisant à une activation constitutive de la voie JAK-STAT, ainsi qu'à une fibrose médullaire progressive et une hématopoïèse extra-médullaire.

L'expression clinique est hétérogène, et le risque est l'évolution vers une phase blastique. Malgré les progrès majeurs dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'intégration des données moléculaires dans les scores pronostiques récents, les options thérapeutiques approuvées demeurent limitées. Les inhibiteurs de JAK constituent le socle du traitement des formes symptomatiques, tandis que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule option curative chez les patients à haut risque.

Le Dr LOSCHI, maître de conférences en hématologie au CHU de Nice et expert de cette pathologie et membre du France Intergroup des syndromes myéloprolifératifs (FIM), apporte ici son éclairage sur le diagnostic, la stratification pronostique et la prise en charge thérapeutique actuelle de la myélofibrose.

Quels éléments clinico-biologiques doivent faire évoquer une myélofibrose ?

Il existe 2 tableaux clinico-biologiques qui doivent faire évoquer une myélofibrose :

- La forme proliférative (ou tumorale) qui se caractérise par une splénomégalie parfois volumineuse, associée à des degrés divers à des douleurs osseuses, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une altération de l'état général. L'hémogramme montre fréquemment une hyperleucocytose, une myélémie, la présence de blastes et d'érythroblastes circulants.
- La forme cytopénique, plus insidieuse, peut se révéler par un syndrome anémique et/ou hémorragique. Elle peut être moins bruyante cliniquement ou associée à une volumineuse splénomégalie, dans ce cas en partie responsable des cytopénies. L'hémogramme met alors en évidence une ou plusieurs cytopénies.

Ces éléments clinico-biologiques sont d'autant plus évocateurs chez un patient suivi pour une polyglobulie primitive ou une thrombocytémie essentielle.

Quels critères permettent alors de poser le diagnostic ?

On distingue deux entités : la myélofibrose primitive et la myélofibrose secondaire à un syndrome myéloprolifératif.

La myélofibrose primitive est définie selon les critères OMS 2022. Le diagnostic nécessite la présence de 3 critères majeurs et au moins 1 critère mineur. Les critères majeurs sont :

- ***Histologique :*** fibrose médullaire de grade ≥ 2 à la biopsie ostéo-médullaire, associée à une prolifération mégacaryocytaire atypique.
- ***Clonal :*** présence d'une mutation « driver » (*JAK2*, *MPL* et *CALR*) ou d'un autre marqueur clonal.
- ***Exclusion :*** absence d'arguments en faveur d'une autre hémopathie myéloïde ou d'une cause secondaire de fibrose médullaire (maladies auto-immunes, infections, autres néoplasies, lymphoprolifératives, syndromes myélodysplasiques avec fibrose, etc.).

Les critères mineurs regroupent la présence d'érythroblastes circulants, une augmentation des LDH, une splénomégalie, une hyperleucocytose > 11 G/L et/ou une anémie non expliquée.

La myélofibrose secondaire correspond à l'évolution d'un syndrome myéloprolifératif préexistant, principalement une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle. Le diagnostic repose sur :

- L'existence documentée d'un syndrome myéloprolifératif initial.
- Et la mise en évidence, à la biopsie ostéo-médullaire, d'une progression vers une fibrose médullaire de grade ≥ 2.

Chez un patient suspect de myélofibrose, la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire est donc indispensable. La plupart des centres français experts dans la prise en charge de cette pathologie ont développé des stratégies pour aider à rendre cet examen moins douloureux :

- Protoxyde d'azote.
- Réalité virtuelle.
- Réalisation en radiologie interventionnelle sous anesthésie générale courte et contrôle scanographique.

L'analyse histologique est indispensable pour évaluer le degré de fibrose et quantifier l'infiltration blastique.

Quelle place occupe la caractérisation moléculaire par Next Generation Sequencing ?

Le séquençage par NGS myéloïde est recommandé lorsqu'un diagnostic de myélofibrose a été porté chez un patient dont l'état général est compatible avec une allogreffe ou un essai clinique (l'âge n'est pas une limite en soi). Il a un intérêt diagnostique avec l'identification d'un marqueur de clonalité (notamment des mutations « driver » *JAK2, CALR* et *MPL*), mais aussi pronostique avec la présence de la mutation *CALR* de type 1 (ou type 1-like) qui est de meilleur pronostic.

Le NGS permet également d'identifier des mutations additionnelles dites « à haut risque moléculaire » (*ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2, U2AF1, TP53*), aujourd'hui intégrées dans les scores pronostiques (sauf *TP53* qui n'a pas encore été intégrée dans les scores mais confère un pronostic défavorable) et déterminantes dans la discussion d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HCT).

Dans le contexte d'allo-HCT, l'évaluation de la maladie résiduelle par NGS sur les mutations driver a montré un intérêt pronostique. Les travaux de Gagelmann et al. ont suggéré qu'une MRD négative précoce après allo-HCT (notamment à J30 et J90) est associée à un risque plus faible de rechute [1]. Des études françaises, notamment portées par la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), sont en cours pour mieux préciser l'impact pronostique de la persistance des mutations driver et des mutations additionnelles après allogreffe.

Quels sont les scores diagnostiques et pronostiques couramment utilisés ?

Les scores utilisés dans la myélofibrose ont pour but de stratifier les patients afin de guider la stratégie thérapeutique.

Pour la myélofibrose primitive, il est recommandé d'utiliser le MIPSS ou le MIPSS70+ version 2.0 qui intègre des critères clinico-biologiques (âge, altération de l'état général, cytopénie, dépendance transfusionnelle, hyperleucocytose, blastose circulante), cytogénétiques, moléculaires (*ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH*) et le statut CALR. Il faut essayer d'utiliser ces scores les plus récents (MIPSS et MIPSS70+ v2.0) puisque les recommandations internationales de traitement, notamment les recommandations NCCN, se basent sur ces derniers et qu'une étude française a montré que ces scores permettent de porter plus précisément une indication d'allo-HCT [2].

Pour la myélofibrose secondaire, il est recommandé d'utiliser le MYSEC-PM basé sur des paramètres cliniques et biologiques (une version révisée de ce score intégrant elle aussi la biologie moléculaire est en cours de création).

Quelles sont les indications des traitements, et comment gérer leurs principales toxicités ?

En se basant sur les recommandations NCCN et britanniques [3, 4] si le patient est asymptomatique et qu'il a un score « très bas risque », une surveillance simple peut être proposée.

Dès que le patient commence à être symptomatique : splénomégalie volumineuse ou douloureuse, sueurs, perte de poids, douleurs osseuses, fièvre, un traitement est indiqué.

Il est important que pour chaque patient, chaque ligne thérapeutique soit autant que possible réalisée dans le cadre d'un essai clinique.

La première ligne de traitement repose sur les inhibiteurs de JAK (JAKi). Deux JAKi sont aujourd'hui approuvés en première ligne en France : le ruxolitinib et le fédratinib.

Leur efficacité est généralement évaluée au bout de 6 mois de traitement, notamment grâce au score RR6 (Response to Ruxolitinib at 6 months) pour les patients recevant une première ligne par ruxolitinib [5].

Le traitement de deuxième ligne en cas d'échec ou d'intolérance se fera préférentiellement dans le cadre d'un essai clinique.

Pour un patient présentant une récidive de symptômes ou une intolérance au ruxolitinib, en l'absence d'inclusion possible dans un essai clinique, le traitement recommandé est plutôt l'introduction d'un autre JAKi.

Une des principales causes d'intolérance au ruxolitinib est l'anémie. Il existe une corrélation directe entre cytopénies et la dose de ruxolitinib. Plus la dose de ruxolitinib est élevée, meilleure est l'efficacité sur les symptômes, mais plus le risque de cytopénies induites augmente.

Chez les patients traités par ruxolitinib en première ligne, le développement initial d'une anémie qui s'améliore à partir de la douzième semaine est classique et ne doit dans la majorité des cas, pas conduire à une modification thérapeutique.

Gestion des cytopénies chez les patients suivis pour myélofibrose : L'anémie est fréquente chez les patients suivis pour myélofibrose. Elle est multifactorielle, liée à la maladie, à la splénomégalie, à la dénutrition, à la toxicité des thérapeutiques.

Un tiers des patients sont anémiques au diagnostic et la quasi-totalité des patients deviennent anémiques au cours du suivi. Environ 50 % des patients seront transfusés au cours de leur première année de suivi.

Des études récentes retrouvent un impact direct de l'anémie sur la survie. De même, il existe une corrélation entre la dépendance transfusionnelle et la survie.

La gestion de l'anémie est décrite dans les récentes recommandations internationales. Pour les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique (notamment inhibiteurs de la voie du TGF-b). L'anémie classique survenant au cours des douze premières semaines de traitement par ruxolitinib ne doit pas forcément entraîner une modification thérapeutique. Au-delà, la persistance ou l'apparition d'une anémie doit faire envisager une modification thérapeutique.

Avant tout changement thérapeutique, une réévaluation médullaire et oncogénétique doit être réalisée afin de ne pas méconnaître une évolution clonale. En l'absence d'inclusion dans un essai clinique, deux stratégies sont possibles et proposées dans les recommandations britanniques.

La première stratégie consiste à remplacer le ruxolitinib par le momelotinib. Le momelotinib (inhibiteur de JAK et d'ACVR1) est autorisé en deuxième ligne en France sur la base de l'étude de phase III MOMENTUM. Il permet une amélioration de l'érythropoïèse, avec environ 40 % des patients transfusés qui deviennent indépendants des transfusions. Il est globalement bien toléré, malgré un risque de neuropathie et d'insuffisance rénale aiguë retrouvé dans les séries de vie réelles [6].

La deuxième stratégie envisagée dans les recommandations consiste à combiner une diminution de la posologie de l'anti-JAK pour diminuer la toxicité hématologique en y associant de l'EPO chez les patients présentant une EPO sérique <500UI/L mais ceci peut s'accompagner d'une diminution de l'efficacité thérapeutique sur les symptômes, notamment la splénomégalie.

Si le patient présente une thrombopénie, la gestion est moins codifiée, mais les recommandations britanniques conseillent plutôt de changer d'inhibiteur de JAK. Si la thrombopénie apparaît sous ruxolitinib, il peut être intéressant d'essayer le fédratinib, ou le momelotinib, qui sont moins toxiques sur les plaquettes.

La transformation de la myélofibrose en phase accélérée ou blastique est également une indication à un changement de traitement.



Quand proposer une allogreffe de CSH ?

La proposition de l'allogreffe dépend avant tout de la stratification pronostique.

Pour les patients avec une myélofibrose primitive, une indication d'allogreffe est portée chez un patient présentant un score MIPSS/MIPSS70+v2.0 de haut risque ou très haut risque, même si dans certains cas (mutation TP53, âge), la possibilité d'une allogreffe peut être envisagée chez un patient présentant un risque intermédiaire. Pour les patients avec une myélofibrose secondaire à un autre syndrome myéloprolifératif, une indication d'allogreffe existe pour les patients présentant un score MYSEC-PM de haut risque.

L'indication d'allogreffe doit être réévaluée au cours de l'évolution en cas d'apparition de critères pouvant majorer les résultats des scores dynamiques MIPSS/MIPSS70+ v2.0.

Il est essentiel de discuter la greffe de CSH avant la transformation en phase accélérée ou blastique, car les résultats sont nettement moins favorables dans ce contexte. Tout patient présentant une indication d'allogreffe basée sur les scores précédemment cités doit bénéficier d'une évaluation par un hématologue greffeur.

Malgré une amélioration de la survie des patients allogreffés pour myélofibrose au cours des 10 dernières années, la principale cause de mortalité de la myélofibrose au cours de l'allogreffe de CSH est la toxicité de la procédure (maladie du greffon contre l'hôte, infections, défaillance d'organes, dysfonction du greffon). Prédire cette toxicité est donc essentielle et se base sur le calcul du score MTSS. La gestion de la splénomégalie avant l'allogreffe a fait l'objet de recommandations européennes [7]. De nouvelles stratégies sont en cours d'évaluation pour essayer de diminuer la toxicité et améliorer la prise du greffon.

Quels outils utiliser pour le suivi des patients et à quel rythme ?

Le suivi repose sur une approche multimodale clinique, biologique, histologique et radiologique. En pratique, les patients sont revus tous les trois à six mois. Les symptômes doivent être évalués à l'aide du MFSAF, associés à un examen clinique rigoureux, incluant la mesure objective de la taille de la rate en centimètres sous le rebord costal (et non sur les « travers de doigts »).
Le score RR6 [5] peut être calculé après six mois de traitement afin d'évaluer la réponse thérapeutique.

Quelles sont les nouvelles perspectives thérapeutiques ?

Il existe de nombreux développements dans la myélofibrose :

	Molécule	Étude	Bras comparatifs	Résultats / statut
Traitements de première ligne	Pelabrésib (inhibiteur de BET)	MANIFEST-2 (phase III)	Ruxolitinib + pelabrésib vs ruxolitinib + placebo	Critère principal atteint avec une proportion significativement plus élevée de patients atteignant une réduction du volume splénique ≥ 35 % à 24 semaines (SVR35) dans le bras pelabrésib. Le critère secondaire clé (TSS50), n'a pas atteint la significativité statistique. Une nouvelle étude (MANIFEST-3) est en cours. Potentiel effet « disease-modifying » en modifiant l'évolution naturelle de la maladie (diminution de l'inflammation, de la fibrose, de la charge mutationnelle, et amélioration de l'érythropoïèse), contrairement aux inhibiteurs de JAK.
	Selinexor (inhibiteur d'exportine)	XPORT-MF 034 (phase III)	Ruxolitinib + selinexor vs ruxolitinib + placebo	Les résultats seront révélés cette année au congrès de l'ASCO.
	Navtemadlin (inhibiteur de MDM2)	POIESIS (phase III)	Ruxolitinib + navtemadlin	En cours

	Molécule	Étude	Bras comparatifs	Résultats / statut
Traitements de deuxième ligne (après échec d'un inhibiteur de JAK)	Pacritinib (inhibiteur de JAK)	PACIFICA (phase III)	Pacritinib vs autre	En cours, interet chez les patients thrombopéniques
	Momélotinib + Luspatercept (inhibiteur de la voie TGFβ)	ODYSSEY (phase II)	Momélotinib + luspatercept	Étudiés chez les patients anémiques.
	Imetelstat (inhibiteur de la telomerase)	IMpactMF (phase III)	Imetelstat	Résultats définitifs attendus.
	Nuvisertib (inhibiteur de PIM1, kinase en aval de JAK-STAT)	Essais en cours	Nuvisertib seul ou en association avec le momélotinib	En cours d'étude notamment chez les patients anémiques.
	Immunothérapies anti-CALR muté	Développement précoce	Anticorps monoclonaux, bispécifiques, CAR-T anti-CALR	Actuellement en développement précoce.
	Bomedemstat (inhibiteur LSD1)	Phase II	Bomedemstat	Signal d'intérêt mais sans développement avancé à ce jour.

Quels conseils donneriez-vous à un interne face à un cas de myélofibrose ?

- La confirmation histologique du diagnostic par biopsie ostéomédullaire est indispensable.
- Le NGS myéloïde est essentiel. Il a une valeur diagnostique (clonalité), pronostique (mutations de haut risque) et thérapeutique (stratification). Il est également essentiel en post-allo-HCT pour le suivi de la maladie résiduelle.
- Il faut renouveler la BOM et le NGS, en cas d'évolution d'un syndrome myéloprolifératif vers une myélofibrose, de rechute, ou de transformation en phase accélérée.
- Adresser précocement les patients à un expert de la pathologie pour évaluation : Tout patient doit pouvoir bénéficier d'une évaluation en centre régional spécialisé, notamment pour discuter de l'inclusion dans un essai clinique, et évaluer l'indication d'une allogreffe de CSH.
- Ne pas oublier la prophylaxie anti-infectieuse sous inhibiteurs de JAK. Une prophylaxie contre la réactivation du VZV doit être envisagée. La vaccination par Shingrix est recommandée chez les patients éligibles ; en cas d'antécédent de zona, une prophylaxie antivirale par valaciclovir peut être proposée.
- Concernant l'allo-HCT : le plus tôt est le mieux pour les patients ayant une indication définie par les scores cités plus haut.



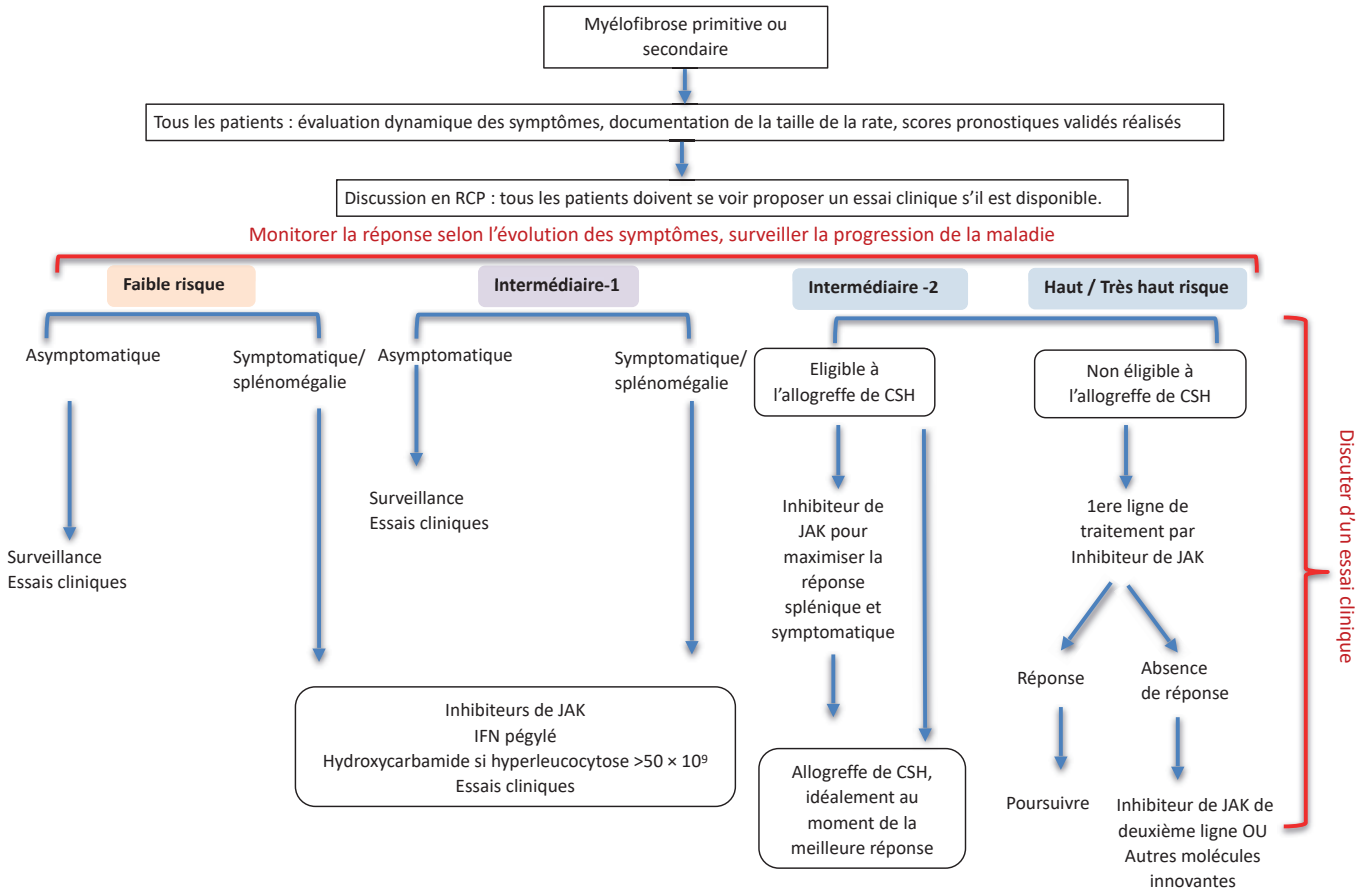


Figure 1 : Recommandations britanniques de la prise en charge thérapeutique de la Myélofibrose.

Bibliographie

1. Gagelmann N, Kröger N. Allogeneic Stem Cell Transplant for Myelofibrosis and Myelodysplastic Syndromes: A Contemporary Review. Am J Hematol. 2025 Jun;100(Suppl 4):16–29.
2. Luque Paz D, Gagelmann N, Benajiba L, Riou J, Salit R, Orvain C, et al. Role of molecular alterations in transplantation decisions for patients with primary myelofibrosis. Blood Adv. 2024 Nov 23;9(4):797–807.
3. mpn.pdf [Internet]. [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf
4. McLornan DP, Psaila B, Ewing J, Innes A, Arami S, Brady J, et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. British Journal of Haematology. 2024;204(1):136–50.
5. Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. Blood Adv. 2022 Mar 17;6(6):1855–64.
6. Pérez-Lamas L, Segura Diaz A, García Delgado R, Álvarez-Larrán A, Senin MA, Mora E, et al. Real world outcomes of momelotinib in myelofibrosis patients with anemia: results from the MOMGEMFIN study. Blood Cancer J. 2025 Apr 17;15(1):67.
7. Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Czerw T, Barbui T, D'Adda M, Deeg HJ, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol. 2023 Jan;10(1):e59–70.

DERRIÈRE LES GRAINS, SUR AUER TU TOMBERAS !

Bénédicte Piron[1], Enzo Frankowski[1], Camille Debord[2], Caroline Mayeur-Rousse[1]

1 *Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France.*
2 *Service d'hématologie biologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France.*

Merci aux Drs Camille Debord et Caroline Mayeur-Rousse (hémato-biologistes au CHU de Nantes), pour leur relecture attentive.



Benedicte PIRON
Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 74 ans, vu à plusieurs reprises en hôpital de jour d'hématologie de l'hôpital de Nantes, pour avis concernant une pancytopénie.

Il s'agit d'un patient dont les antécédents médicaux sont marqués essentiellement par un carcinome à cellules claires du rein gauche traité par radiofréquence (six ans auparavant), une cardiopathie ischémique et un AVC ischémique.

Chez ce patient, par l'intermédiaire d'un bilan sanguin systématique, il a été démasqué une pancytopénie avec une anémie normocytaire arégénérative (hémoglobine à 11,5 g/dL), une thrombopénie (plaquettes 97 G/L) et une neutropénie avec des leucocytes à 8,94G/L dont 0,46 G/L de neutrophiles et 0,68 G/L de grands lymphocytes à grains (LGL). Le bilan sanguin un an auparavant était normal avec 13,6 g/dl d'hémoglobine, 205 G/L plaquettes et 6,05 G/L de leucocytes avec une formule normalement équilibrée.

Sur le myélogramme réalisé, il a été retrouvé une moelle de richesse subnormale, sans excès de blastes, sans dystrophie, sans cellules anormales mais il a été noté la présence d'une hyperlymphocytose médullaire (24 %) d'allure polymorphe. Un immunophénotypage des lymphocytes a été réalisé ne révélant pas de population aberrante lymphoïde B, mais par contre, une population lymphoïde T anormale CD3+ CD5dim CD7- CD4- CD8+ CD16- CD56- TCRαβ+ exprimant un marqueur de cytotoxicité CD57+ avec restriction d'expression du TRBC2 et représentant environ 30 % des lymphocytes totaux (*figure 1*). Le caryotype était

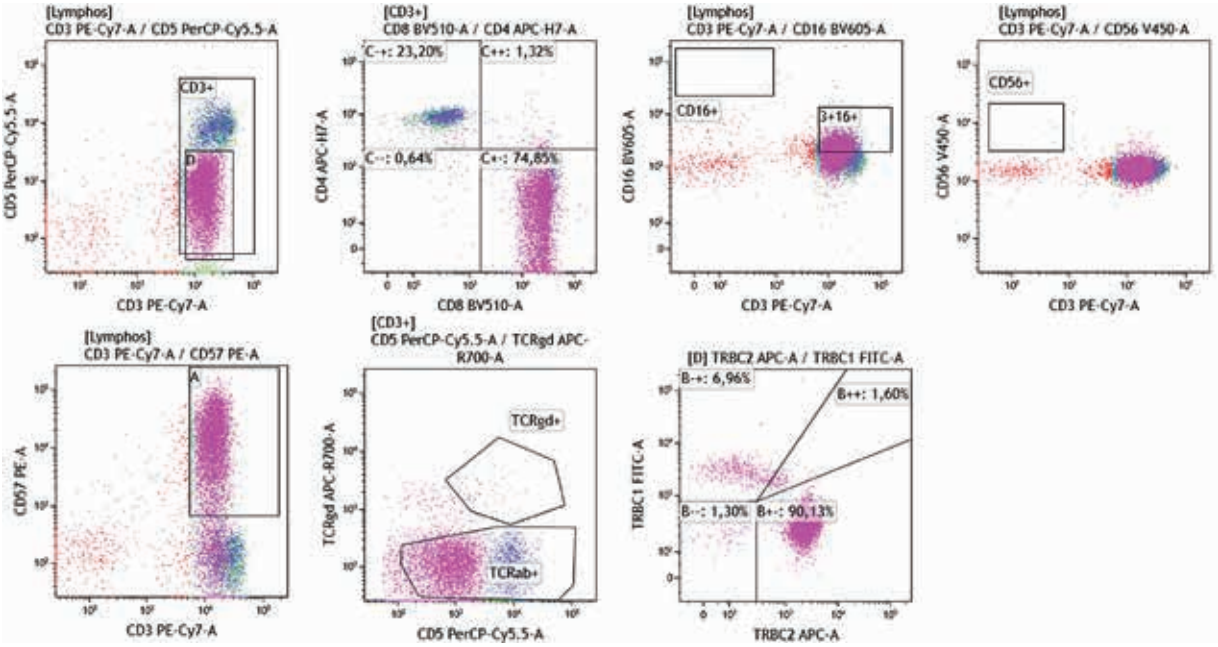


Figure 1. *Immunophénotypage des lymphocytes T : population T monoclonale représentant 30% des lymphocytes T totaux (en rose) : sCD3+ CD5+faible CD8+ CD56- CD16 + CD57+ TCRαβ+ TRBC2+.*

normal mais la recherche de clonalité T s'est avérée positive sans mutations STAT3/STAT5B identifiées. Ce profil moléculaire, vu les éléments cytologiques (neutropénie et présence de lymphocytes à grain >0.5 G/L sur le frottis) et phénotypiques, était donc en faveur d'une leucémie à LGL-T. Le reste du bilan clinico-biologique était sans appel. La neutropénie est restée persistante et sévère, le patient a donc été traité par cyclophosphamide à raison de 100 mg/j, deux mois après le diagnostic.

Un mois après le début du traitement, il est hospitalisé en urgence sur un tableau de syndrome hémorragique cutané associé à un méléna. Sur le plan biologique, on retrouve la persistance d'une pancytopénie avec une leucopénie à 0,71 GL, une hémoglobine à 7,1 g/dl, des plaquettes à 33 G/L associée à une coagulation intravasculaire disséminée avec un TP à 54 %, un fibrinogène à 0,8 g/L et des D-dimères à 23 247 ng/mL.

Un myélogramme est réalisé retrouvant 87 % de blastes présentant des fagots d'Auer en faveur d'une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) ou LAM 3 de la classification FAB (figure 2 A-C). Ce diagnostic a été confirmé par la présence d'un réarrangement PML::RARA, par translocation t(15;17)(q24;q21), sur 80 % des noyaux observés (*figure 2 D*). Le patient a été traité selon le protocole de Burnett et al. [1] (all-trans retinoic acid (ATRA) et arsenic

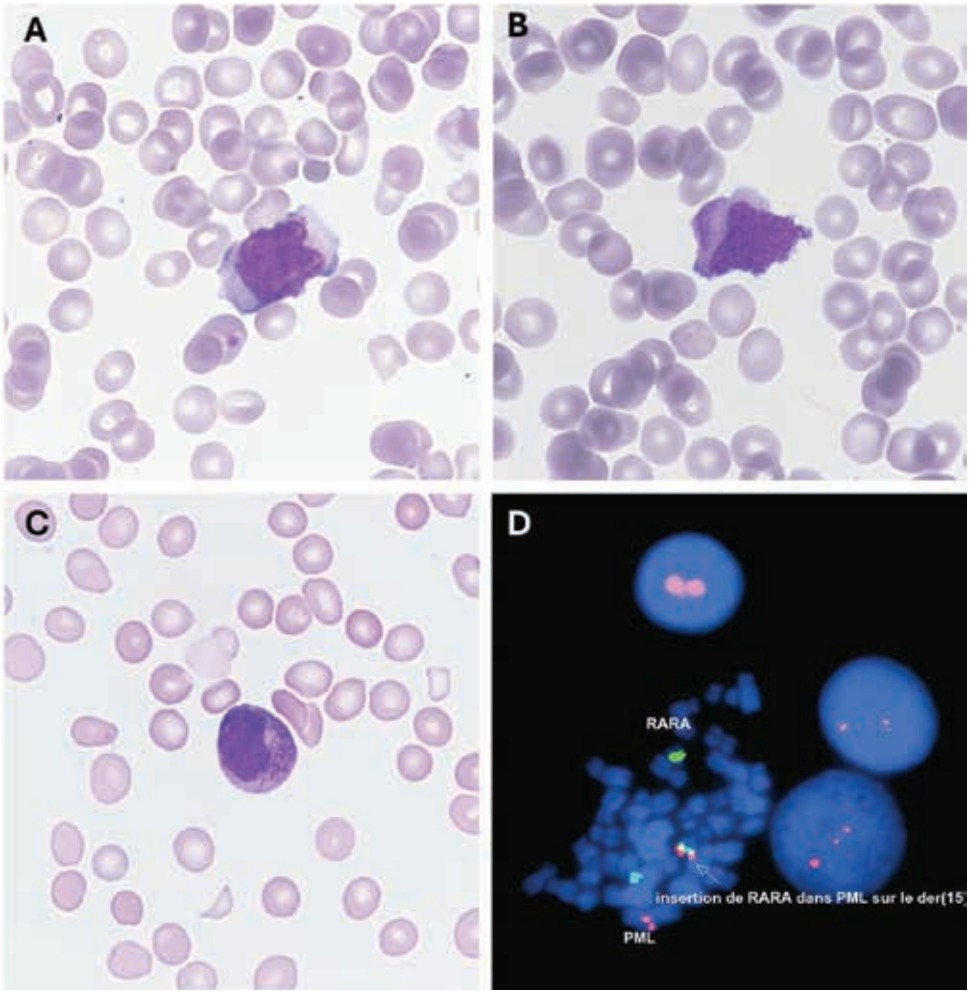


Figure 2. Leucémie aigue promyélocytaire. A : *Frottis sanguin retrouvant un blaste en aile de papillon, grossissement x50 au May-Grünwald-Giemsa (MGG). B : Frottis sanguin retrouvant un blaste avec un corps d'Auer, grossissement x50 au MGG. C : Frottis médullaire retrouvant un blaste avec des corps d'Auer en fagots, grossissement x50 au MGG. D : Réarrangement PML::RARA en fluorescence in situ hybridation (FISH).*

trioxide) et est actuellement en réponse complète, en cours de traitement de consolidation.

L'analyse rétrospective par FISH du prélèvement médullaire réalisé trois mois auparavant, a retrouvé un réarrangement PML::RARA dans une faible population cellulaire, sur 5 % des noyaux observés, témoignant de la présence a *minima* de la LAP à la pancytopénie présentée initialement.

Les LGL-T étaient donc bien clonaux comme confirmé en cytométrie en flux et en biologie moléculaire mais probablement « réactionnels » (pas de mutations retrouvées en next generation sequencing (NGS)).

Ces LGL-T clonaux dirigés contre le compartiment myéloïde pathologique ont probablement permis initialement de contrôler le clone promyélocytaire. Ces derniers éliminés par la prise de cyclophosphamide ont permis de faire émerger la population blastique promyélocytaire sous-jacente.

Discussion

Les associations entre leucémie LGL-T et autres hémopathies malignes ont été décrites dans la littérature. Elles concernent tant les hémopathies lymphoïdes (notamment gammapathie monoclonale de signification indéterminée, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple) [2] que myéloïdes (syndrome myélodysplasique, néoplasies myéloprolifératives) [3, 4]. Cependant, l'association spécifique LAP/LGL-T n'a été décrite qu'une seule fois [5]. Dans cet autre cas rapporté [5], la population LGL-T avait été découverte *a posteriori*, et contrairement à notre cas, celle-ci avait progressé en parallèle de la rémission du clone blastique. Ainsi, s'il est décrit une prolifération des clones LGL lors du contrôle spécifique des hémopathies concomitantes, l'immunosuppression conduisant à une déplétion des LGL semble favoriser l'échappement leucémique [6].

En effet, cette coexistence de clones LGL et hémopathies myéloïdes peut s'expliquer par 3 types de scénarios différents [7] :

- Coexistence « simultanée » : phénomènes inflammatoires et modifications génétiques acquises parallèlement au vieillissement, font apparaître concomitamment une population clonale de LGL et une population myéloïde clonale.
- Évènement secondaire : la population clonale LGL a un rôle d'immunosurveillance et contrôle la présence de cellules souches hématopoïétiques normales (responsable des cytopénies) et des cellules souches aberrantes (responsables en cas d'immunoévasion, de l'apparition de l'hémopathie myéloïde).
- Évènement primaire : la population monoclonale LGL exerce un rôle cytotoxique inflammatoire pathogénique sur les cellules souches hématopoïétiques, causant des dommages dans le compartiment myéloïde et favorisant le développement d'une hémopathie myéloïde.

Au contraire de la LAP, la leucémie à LGL reste d'évolution indolente. Ainsi, si la leucémie à LGL-T, est caractérisée par la présence fréquente d'une anémie, moins fréquemment d'une thrombopénie et plus communément d'une neutropénie (<1.5 G/L chez 80 % des patients et parfois sévère *i.e.* <0.5 G/L chez 20-25% des patients), celle-ci ne doit pas faire méconnaître une autre hémopathie.

Ainsi, ce cas clinique rappelle la nécessaire vigilance quant aux deux critères obligatoires diagnostiques de LGL-T, rappelés ici [8] :

- La présence au frottis sanguin d'une prolifération clonale de LGL > 0.5 G/L, pendant au moins 6 mois, sur la base d'une numération globulaire complète et/ou d'un profil phénotypique compatible. L'immunophénotypage retrouve ainsi une prolifération T cytotoxique effectrice CD8+, CD3+, TCRαβ+, CD57+, CD16+(80%), CD56 -/+ et CD5+faible. Dans 20 % des cas, cette population T est TCRγδ+, CD4-, CD8-/+ ou TCRαβ +, CD4+, CD8- et dans de rares cas : TCRαβ+, CD4+, CD8+ ou CD4-, CD8- .
- Une prolifération monoclonale en cytométrie en flux (CMF) ou en biologie moléculaire.
  La recherche de clonalité, indispensable, implique en CMF l'étude du répertoire TCRβ ou de la restriction d'expression de la partie constante de la chaîne Béta du TCR (TRBC1/TRBC2). En biologie moléculaire, il convient de faire la preuve d'une clonalité T. La présence de mutations récurrentes comme STAT3/STAT5B viennent conforter le diagnostic de leucémie à LGL-T car ces critères de « prolifération clonale » en CMF ou en biologie moléculaire peuvent conduire à l'identification de clones lymphoïdes T de signification indéterminée (TCUS) [9].

Références

1. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. oct 2015;16(13):1295-305.
2. Cheng J, Talamo G, Malysz J, Ochmann M, Lamy T, Loughran TP. Report of 6 Cases of Large Granular Lymphocytic Leukemia and Plasma Cell Dyscrasia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. oct 2014;14(5):e169-72.
3. Lamy T, Loughran TP. How I treat LGL leukemia. Blood. 10 mars 2011;117(10):2764-74.
4. Savaşan S, Al-Qanber B, Buck S, Wakeling E, Gadgeel M. Clonal T-cell large granular lymphocyte proliferations in childhood and young adult immune dysregulation conditions. Pediatr Blood Cancer. mai 2020;67(5):e28231.
5. Reda G, Fattizzo B, Cassin R, Flospergher E, Orofino N, Gianelli U, et al. Multifactorial neutropenia in a patient with acute promyelocytic leukemia and associated large granular lymphocyte expansion: A case report. Oncol Lett. mars 2017;13(3):1307-10.
6. Fattizzo B, Bellani V, Pasquale R, Giannotta JA, Barcellini W. Large Granular Lymphocyte Expansion in Myeloid Diseases and Bone Marrow Failure Syndromes: Whoever Seeks Finds. Front Oncol. 1 oct 2021;11:748610.
7. Calabretto G, Attardi E, Gurnari C, Semenzato G, Voso MT, Zambello R. LGL Clonal Expansion and Unexplained Cytopenia: Two Clues Don't Make an Evidence. Cancers. 25 oct 2022;14(21):5236.
8. Marchand T, Lamy T, Loughran TP. A modern view of LGL leukemia. Blood. 31 oct 2024;144(18):1910-23.
9. Shi M, Olteanu H, Jevremovic D, He R, Viswanatha D, Corley H, et al. T-cell clones of uncertain significance are highly prevalent and show close resemblance to T-cell large granular lymphocytic leukemia. Implications for laboratory diagnostics. Mod Pathol. oct 2020;33(10):2046-57.

RÉSEAU PRO SANTÉ

L'OUTIL DE COMMUNICATION DES ACTEURS DE LA SANTÉ



Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1er Réseau Social de la santé

1ère Régie Média indépendante de la santé

Retrouvez en ligne des milliers d'offres d'emploi

Une rubrique Actualité qui rayonne sur les réseaux sociaux

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



Inscription gratuite

Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr

01 53 09 90 05 contact@reseauprosante.fr

Clinique du Parc

Recherche **PRATICIEN EN HÉMATOLOGIE CLINIQUE**

pour exercice libéral - Montpellier

Actuellement 4 praticiens associés en hématologie libérale, à la Clinique du Parc à Castelnau-le-Lez, ville voisine de Montpellier. Cadre de vie exceptionnel !

Nous cherchons activement un(e) nouvel(le) associé(e), en vue du départ à la retraite de notre collègue.

Notre activité est variée allant de l'hospitalisation à la consultation en passant par l'HDJ. Nous sommes le seul centre privé de France à faire de l'hématologie intensive, et nous en sommes très fiers !

Leucémie aigüe sujet jeune (inductions intensives, conso, rattrapage), chimiothérapies intensives, thérapies innovantes, lymphomes agressifs, myélomes, bilans diagnostiques etc, tout y est !

Nous avons un secteur de soins intensifs d'hématologie scopé, un secteur standard et des lits de soins palliatifs + une grosse activité d'HDJ et consultation, permettant à chaque médecin de s'épanouir.

Toute notre activité se développe au sein de la Clinique du parc, où se situe notre cabinet de consultation, aidé de 3 secrétaires, une IPA. RCP hebdomadaire avec le CHU de Montpellier.

La Clinique comprend un plateau technique de pointe (réanimation, radiologie diagnostique et interventionnelle, laboratoires avec techniques innovantes, anapath, bloc opératoire, SAU 24h/24, toutes spécialités médicales et chirurgicales) sur place et de la recherche clinique, dont nous profitons pleinement.

Les conditions de travail y sont excellentes : disponibilité et réactivité des différents interlocuteurs, rapidité et efficacité.

Si vous cherchez un excellent compromis entre activité hospitalière et libérale, avec les avantages des 2 structures, ce poste est pour vous.

Nous cherchons un(e) futur(e) associé(e), motivé(e) plutôt polyvalent(e), à l'aise avec les soins intensifs, venant s'intégrer dans notre équipe dynamique.

Poste à pourvoir immédiatement, remplacement/ collaboration possible au début et association à terme recherchée, au sein de notre SELARL en partage d'honoraires.

Les +

- Cadre de vie exceptionnel dans l'Hérault.
- 7 semaines de vacances.
- Travail en 4 jours hebdomadaire.
- Utilisation du logiciel DOCTOLIB (agenda, logiciel métier, téléconsultation…).

CONTACT

Alexandre PAYSSOT

hematologie-parc@orange.fr

OCCITANIE