AIH
Association
des Internes
en Hématologie

Sang

La revue des Internes
en Hématologie

Novembre 2025 N°04



LA 22ÈME ÉDITION DES JOURNÉES DE L'AIH S'EST DÉROULÉE AU PALAIS DE LA BOURSE À BORDEAUX

LES PATHOLOGIES À RECONNAÎTRE EN CYTOLOGIE

LES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES EN HÉMATOLOGIE

CAS CLINIQUE : MALADIE DE NIEMANN-PICK ET MYÉLOME

aihemato.com

ÉDITO



Dr Alexandre IAT
Assistant spécialiste en hématologie
à l'Institut Paoli-Calmettes
Marseille

Chères lectrices et chers lecteurs,

Nous sommes très heureux de vous présenter ce nouveau numéro de la Revue Sang à l'occasion des 22èmes journées de l'AIH se déroulant dans la ville de Bordeaux.

Il a été rédigé par des internes et seniors en hématologie clinique et biologique de toute la France dont nous avons à nouveau étendu le comité de rédaction en intégrant les villes de Marseille, Amiens et Angers.

Comme les précédents numéros, celui-ci se veut représentatif des différents aspects de l'hématologie en liant à la fois les travaux fondamentaux et la clinique soulignant l'importance de l'aspect translationnel entre la recherche et le soin du patient.

Pour faire écho à septembre rouge dédié aux hémopathies, nous plaçons à nouveau le patient au cœur de nos activités avec un article portant sur la qualité de vie des patients traités pour un myélome multiple et bénéficiant des progrès récents de l'immunothérapie.

Nous mettons à l'honneur des présentations d'internes du congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH) portant sur des thématiques de thrombose dans les syndromes myéloprolifératifs et de thérapie génique dans les hémoglobinopathies.

Deux revues de la littérature vous sont présentées dans ce numéro apportant une aide aux internes pour des cas complexes mais classiques d'hématologie. Ils portent sur l'atteinte neuroméningée dans la leucémie aiguë myéloïde et les infections fongiques fréquentes des patient d'hématologie.

Une place centrale est dédiée à la cytologie dans cette nouvelle édition avec un article portant sur les aspects cytologiques caractéristiques des hémopathies.

Par ailleurs, nous présentons des résultats novateurs d'études cliniques dans le lymphome folliculaire et le lymphome B diffus à grandes cellules.

Enfin, nous ouvrons une nouvelle rubrique dédiée aux cas cliniques avec un premier de dossier de patient atteint d'un myélome multiple au cours d'une maladie de Niemann-Pick.

Nous espérons que ce nouveau numéro de la revue Sang vous plaira, toute l'équipe de rédaction vous souhaite une très bonne lecture !

RÉSEAU PRO SANTÉ

L'OUTIL DE COMMUNICATION DES ACTEURS DE LA SANTÉ



Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1er Réseau Social de la santé

- Retrouvez en ligne des milliers d'offres d'emploi
- Une rubrique Actualité qui rayonne sur les réseaux sociaux

1ère Régie Média indépendante de la santé

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



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr

Inscription gratuite

01 53 09 90 05

contact@reseauprosante.fr

SOMMAIRE

06 **PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS**
- Thérapies géniques et hémoglobinopathies
- Thromboses splanchniques dans les néoplasies myéloprolifératives

12 **CYTOLOGIE**
- Les pathologies à reconnaître en cytologie

20 **REVUE DE LA LITTÉRATURE**
- Atteinte neuro-méningée des leucémies aiguës myéloïdes
- Les infections fongiques invasives en hématologie : prophylaxie et traitement

31 **RÉSUMÉS D'ARTICLES**
- L'association anticorps bispécifiques et chimiothérapie en seconde ligne de traitement du lymphome B diffus à grandes cellules
- Qualité de vie des patients nouvellement diagnostiqués d'un myélome multiple et traité intensivement par la combinaison « D-VRD »
- Intérêt d'un traitement par Rituximab en monothérapie pour les lymphomes folliculaires de faible masse tumorale : suivi à long terme d'une étude de phase 3 randomisée

39 **PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES**
- Activation pharmacologique de STING : une stratégie de restauration de l'apoptose mitochondriale dans les hémopathies *TP53*-altérées

42 **CAS CLINIQUE**
- Maladie de Niemann-Pick et myélome : une association rare et trompeuse

Directrice de publication : Mathilde Chanut
Rédacteur en chef : Alexandre IAT
Relecture lymphoïde : Elise BANDET

Régie publicitaire : Réseau Pro Santé
M. TABTAB Kamel, Directeur
14, Rue Commines - 75003 Paris
Tél. : 01 53 09 90 05
Email : contact@reseauprosante.fr
Web : www.reseauprosante.fr

Maquette & Mise en page
We Atipik - www.weatipik.com

Crédit photos : 123RF, AIH

ISSN : 3038-1665

Fabrication et impression en UE.

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

BAC DE TRI

PEFC
10-32-3010

THÉRAPIES GÉNIQUES ET HÉMOGLOBINOPATHIES



Audrey DA ROCHA

Docteure Junior en Hématologie
au CHU d'Amiens

Longtemps dominées par une prise en charge symptomatique, la drépanocytose et la β-thalassémie connaissent aujourd'hui un tournant grâce aux thérapies géniques. Ces approches innovantes permettent désormais de corriger la cause moléculaire de ces maladies, ouvrant la voie à des traitements potentiellement curatifs.

Les hémoglobinopathies, principalement la drépanocytose et la β-thalassémie, constituent les maladies monogéniques les plus fréquentes dans le monde. Elles touchent plusieurs millions de personnes, en particulier dans les régions d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Asie et du bassin méditerranéen.

Ces deux pathologies résultent d'anomalies du gène HBB, qui code la chaîne β de l'hémoglobine adulte (HbA). Dans la drépanocytose, une mutation ponctuelle engendre la production d'une hémoglobine anormale (HbS), entraînant une rigidité des globules rouges, responsables de crises vaso-occlusives, d'une anémie hémolytique chronique, et de complications multi-organes. Dans la β-thalassémie, plus de 200 mutations ont été décrites, menant à une production réduite (β^+) ou absente (β^0) de la chaîne β-globine. Il en résulte un excès de chaînes α libres, toxiques pour la cellule érythroïde, responsable d'une érythropoïèse inefficace, d'une anémie profonde, et d'une dépendance transfusionnelle **(1, 2)**.

La prise en charge actuelle repose principalement sur des traitements symptomatiques : transfusions régulières, chélateurs du fer, hydroxyurée pour la drépanocytose, et dans les cas les plus sévères, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce dernier reste aujourd'hui la seule option curative mais demeure réservée à une minorité de patients, faute de donneur HLA-compatible, et en raison des risques de rejet, de maladie du greffon contre l'hôte (GVH), et de toxicité liée au conditionnement.

Face à ces limites, la recherche s'est tournée depuis une vingtaine d'années vers des stratégies de thérapie génique, visant à restaurer une production efficace et fonctionnelle d'hémoglobine.

La thérapie génique utilise les propres CSH du patient, évitant ainsi le problème de compatibilité. Après mobilisation médullaire (plerixafor ± G-CSF) et cytaphérèse, les CSH CD34+ sont isolées puis génétiquement modifiées en laboratoire. Deux approches sont utilisées :

- Lentivirus (LentiGlobin) : insertion d'une copie fonctionnelle du gène β-globine modifié (βA^{T87Q}) dans le génome des CSH.
- CRISPR-Cas9 (exa-cel) : édition ciblée de l'enhancer érythroïde de BCL11A, répresseur de l'hémoglobine fœtale (HbF). Son inactivation réactive la production d'HbF, naturellement protectrice.

Les cellules corrigées sont ensuite réinjectées au patient après un conditionnement myéloablatif par busulfan, destiné à éliminer les cellules hématopoïétiques endogènes et à libérer une « niche » médullaire pour l'engraftement des CSH modifiées. Cette étape est indispensable à une implantation durable du greffon autologue et à une production efficace d'hémoglobine thérapeutique.

Les premières avancées majeures sont venues des vecteurs lentiviraux, capables d'intégrer un gène thérapeutique dans le génome des CSH du patient. C'est le cas de LentiGlobin, un vecteur portant un gène β-globine modifié (βA^{T87Q}), conçu pour exprimer une Hb anti-falciformation, HbA^{T87Q}. Une fois les cellules transduites ex vivo et réinjectées après conditionnement par busulfan, elles permettent une production stable d'hémoglobine fonctionnelle.

Les résultats des études HGB-204/205 dans la β-thalassémie **(3)** et HGB-206 dans la drépanocytose **(4)** ont été prometteurs. Dans la β-thalassémie, parmi les 13 patients porteurs d'un génotype non β^0/β^0, une indépendance transfusionnelle durable a été obtenue chez 12 patients, avec une expression médiane d'HbA^{T87Q} autour de 10 g/dL. Chez les 9 patients porteurs d'un génotype β^0/β^0, une réduction significative des besoins transfusionnels a été observée chez 6 d'entre eux, et 3 patients sont devenus totalement indépendants des transfusions.

Dans la drépanocytose, l'hémoglobine totale est passée d'un taux médian de 8,5 g/dL à 11 g/dL à 6 mois après traitement, avec une Hb^{AT87Q} représentant au moins 40 % de l'hémoglobine totale. Une réduction marquée du nombre de crises vaso-occlusives a été constatée. À 24 mois, environ 85 % des globules rouges contenaient de l'HbA^{T87Q}, laissant seulement 15 % des érythrocytes sans HbA^{T87Q} et donc encore susceptibles de falciformation.

Des signalements d'hémopathies malignes secondaires de type syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont soulevé la question du risque d'oncogenèse insertionnelle lié à l'utilisation de vecteurs lentiviraux. Dans un premier cas rapporté **(5)**, l'analyse des sites d'intégration du vecteur n'a mis en évidence ni dominance clonale ni insertion dans un gène oncogène. Le nombre de copies du vecteur était très faible dans les cellules CD34+ blastiques et élevé uniquement dans les précurseurs érythroïdes, ce qui suggère une faible probabilité d'implication directe du vecteur dans la transformation.

Dans un deuxième cas **(6)**, le vecteur lentiviral était détectable dans les cellules blastiques, mais l'insertion se situait dans le gène VAMP4, impliqué dans la structure et la fonction de l'appareil de Golgi mais sans rôle connu dans la prolifération cellulaire ou l'oncogenèse. De plus, aucune altération du profil d'expression génique autour du site d'insertion n'a été observée, ce qui plaide contre une oncogenèse insertionnelle liée au vecteur.

Plus récemment, la thérapie génique a connu une nouvelle révolution avec l'émergence de l'édition génomique par CRISPR-Cas9, "ciseau moléculaire" permettant de modifier de manière ciblée des séquences d'ADN.

La stratégie développée pour les hémoglobinopathies ne cherche pas à insérer un gène fonctionnel, mais à réactiver l'expression de l'hémoglobine fœtale (HbF), naturellement présente à la naissance et non pathogène. Pour cela, les chercheurs ciblent l'enhancer erythroïde du gène BCL11A, un répresseur de l'HbF **(7)**. En l'inactivant, les CSH modifiées produisent une HbF suffisante pour pallier le déficit en HbA ou HbS fonctionnelle.

L'approche a été validée par les études de phase 3 CLIMB-111 (β-thalassémie) **(8)** et CLIMB-121 (drépanocytose) **(9)**, avec des résultats très intéressants :

- 91 % des patients β-thalassémiques ont atteint une indépendance transfusionnelle avec des taux d'Hb >12 g/dL dominés par l'HbF.
- 97 % des patients drépanocytaires n'ont présenté aucune crise vaso-occlusive pendant au moins 12 mois, avec un taux d'HbF >10 g/dL.

Si ces innovations sont porteuses d'espoir, plusieurs défis restent à relever avant une diffusion large :

- Effets hors cible de l'édition CRISPR : bien que les analyses précliniques soient rassurantes, une surveillance à long terme reste indispensable.
- Risque de cancers secondaires : faut-il réaliser un NGS myéloïde avant traitement pour identifier les clones préexistants ?
- Toxicité du conditionnement au busulfan, notamment sur la fertilité, qui impose une cryopréservation.
- Mobilisation des CSH parfois difficile chez les patients avec moelle fibrosée.
- Coût très élevé des thérapies géniques (plusieurs millions d'euros), posant la question de leur accessibilité à l'échelle mondiale.
- Conséquences d'une HbF élevée de manière prolongée sur la physiologie érythroïde, encore à clarifier.

Conclusion

Les thérapies géniques représentent une avancée majeure pour les patients atteints de drépanocytose ou de β-thalassémie. En ciblant directement la cause génétique, ces approches permettent désormais d'envisager une guérison fonctionnelle sans recours à un donneur compatible. Si des questions de sécurité, d'accessibilité et de suivi à long terme persistent, les résultats déjà obtenus marquent un tournant dans la prise en charge des hémoglobinopathies, ouvrant la voie à une médecine de précision, curative et personnalisée.

Bibliographie

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N Engl J Med. 25 févr 2021;384(8):727-43.
2. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 20 avr 2017;376(16):1561-73.
3. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia. N Engl J Med. 19 avr 2018;378(16):1479-93.
4. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 17 févr 2022;386(7):617-28.
5. Hsieh MM, Bonner M, Pierciey FJ, Uchida N, Rottman J, Demopoulos L, et al. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene therapy for sickle cell disease. Blood Advances. 12 mai 2020;4(9):2058-63.
6. Goyal S, Tisdale J, Schmidt M, Kanter J, Jaroscak J, Whitney D, et al. Acute Myeloid Leukemia Case after Gene Therapy for Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 13 janv 2022;386(2):138-47.
7. Brusson M, Miccio A. Une approche CRISPR/Cas pour traiter les β-hémoglobinopathies. Med Sci (Paris). janv 2025;41(1):33-9.
8. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia. N Engl J Med. 9 mai 2024;390(18):1663-76.
9. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 9 mai 2024;390(18):1649-62.

THROMBOSES SPLANCHNIQUES DANS LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES



Juliette MAURIN
Interne en biologie médicale
CHU de Bordeaux

Les thromboses veineuses splanchniques (TVS) comprennent les thromboses de la veine porte, des veines mésentériques supérieure et inférieure, de la veine splénique et le syndrome de Budd-Chiari.

Le diagnostic d'une TVS chez un patient nécessite un bilan étiologique large. Des causes locales doivent être recherchées, telles que la présence d'une cirrhose, d'une tumeur solide ou d'une infection abdominale. Des causes systémiques peuvent également être impliquées dans la TVS, avec en premier lieu les néoplasies myéloprolifératives (NMP).

Nous détaillerons ici la prise en charge des patients chez qui la TVS est associée à la présence d'une NMP.

Les néoplasies myéloprolifératives sont fortement associées aux thromboses splanchniques

Les NMP représentent la cause systémique de TVS la plus fréquente. Smalberg et al. ont montré cela dans leur article de 2012, étudiant les causes sous-jacentes du TVS après exclusion des causes cirrhotiques et tumorales. Ils ont retrouvé la présence d'une NMP chez 40,9 % des patients atteints d'un syndrome de Budd-Chiari, et 31,5 % des patients avec une thrombose porte (1).

De nombreux mécanismes rentrent en jeu dans cette association entre TVS et NMP. Même si tous ne sont pas élucidés, plusieurs hypothèses peuvent être faites pour expliquer ce lien.

Tout d'abord, de nombreuses anomalies prédisposent les patients avec NMP au risque de thromboses artérielles et veineuses, avec notamment les taux augmentés de cellules circulantes (2), ainsi que l'activation anormale de ces cellules avec expression de protéines d'adhésion (3, 4) et la formation de neutrophil extracellular traps (NET) (5, 6) notamment.

Au niveau splanchnique spécifiquement, il est décrit un flux sanguin plus lent, qui pourrait donc permettre plus d'interactions cellulaires, participant à la thrombose dans ce site (7).

Enfin, certaines équipes ont décrit la présence de cellules endothéliales de la vascularisation splanchnique ayant la mutation JAK2V617F, responsable d'un phénotype pro-adhésif et pro-thrombotique de celles-ci (8–10).

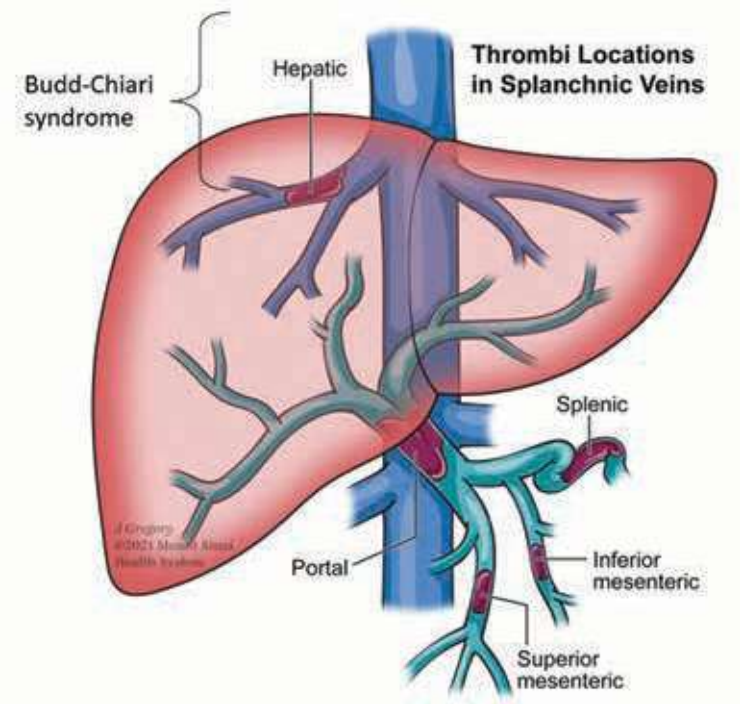


Figure 1 : *Localisation des thromboses veineuses splanchniques. Adapté de Tremblay et al. Thromb Res, 2022*

Les patients avec néoplasie myéloprolifératives qui font une thrombose splanchnique ont un profil particulier

On observe un profil particulier des patients avec NMP chez qui survient une TVS. Ils sont souvent plus jeunes et ont une charge allélique plus faible que les patients avec NMP sans thrombose ou avec thrombose d'un site classique (11) ; les femmes sont également sur-représentées (12).

Un élément important à noter est que la numération formule sanguine (NFS) de ces patients peut être normale, malgré la présence de la NMP (1). Ceci s'explique par les conséquences de la TVS. En effet, une hypertension portale peut se développer des suites de la thrombose, et entraîner le développement de varices œsophagiennes et gastriques, qui peuvent saigner à bas bruit, et causer une carence martiale. Un hypersplénisme peut également apparaître, et causer la séquestration de cellules sanguines. Tous ces éléments expliquent la possibilité de retrouver une NFS normale chez ces patients. Ainsi, il est important de rechercher une NMP dans le bilan étiologique d'une TVS même si la NFS est sans anomalie.

Mon patient a fait une thrombose splanchnique : dois-je systématiquement rechercher une néoplasie myéloproliférative sous-jacente ?

D'après les recommandations 2022 du Groupe Français de Thrombose et d'Hémostase, la recherche d'une NMP doit être effectuée chez tout patient présentant une TVS sans cause locale ou régionale évidente (13).

La première étape est de rechercher la présence de la mutation JAK2V617F. Si elle est retrouvée, il est ensuite nécessaire de typer précisément la NMP. Pour cela, une mesure de la masse sanguine peut être utile, et permettre de poser le diagnostic de Polyglobulie de Vaquez malgré une NFS normale (14). En cas de masse sanguine normale, la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire sera nécessaire.

Si la mutation JAK2V617F n'est pas retrouvée, on peut utiliser les critères proposés par Poisson et al. pour déterminer si la recherche d'une mutation du gène CALR est nécessaire (15). L'association chez le patient d'une rate > 16 cm et d'un taux de plaquettes > 200 G/L doit entraîner la recherche de la mutation.

En l'absence de ces critères, ou en cas de recherche de la mutation de *CALR* négative, les explorations peuvent inclure un NGS, une recherche ciblée de la mutation de l'exon 12 de *JAK2*, ou encore la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire, et se discutent au cas par cas.

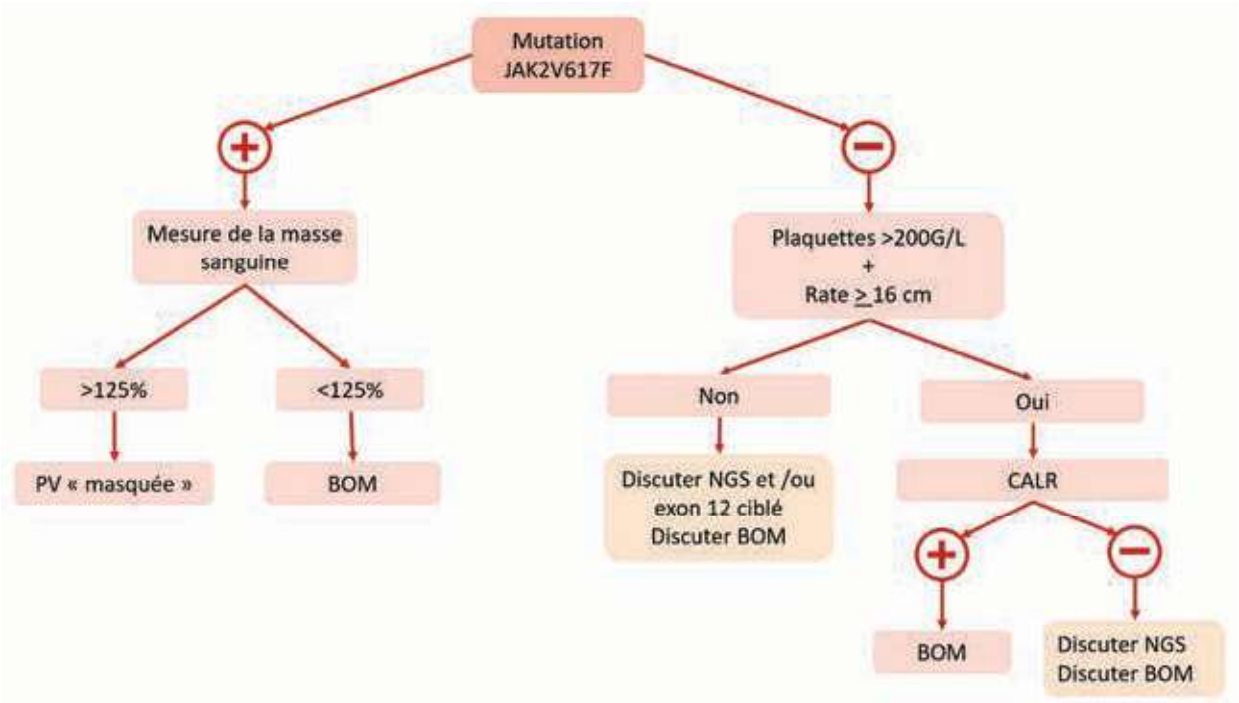


Figure 2 : *Arbre diagnostique de recherche d'une néoplasie myéloproliférative après une thrombose splanchnique*

Quelles sont les conséquences d'une thrombose splanchnique ?

Du fait de leur localisation, les TVS sont à risque de diverses complications qui nécessitent un suivi rapproché par un hépatologue.

Chez certains patients, une complication aiguë possible est l'ischémie digestive, pouvant nécessiter une résection chirurgicale, avec par la suite un risque de défaut d'absorption des traitements.

Comme vu précédemment, les patients peuvent développer une hypertension portale, avec notamment des varices œsophagiennes. Cette complication sera particulièrement importante à rechercher et prendre en charge, à cause du risque de saignement des varices, surtout dans ce contexte où un traitement anticoagulant est nécessaire.

Un cavernome porte peut également se développer, et exercer une compression sur le réseau biliaire, entraînant une cholangiopathie (16, 17).

Enfin, certaines complications sont plus spécifiques du syndrome de Budd-Chiari, notamment le risque d'insuffisance hépatique aiguë au moment du diagnostic, et, de façon plus chronique, l'apparition d'une fibrose, de nodules hépatiques, voire d'un carcinome hépatocellulaire (16, 18).

Comment prendre en charge ces patients ?

L'anticoagulation au long cours chez ces patients a montré son efficacité, à la fois sur les récidives de thrombose et sur les saignements (19, 20). Ainsi, il sera à mettre en place chez tous les patients. Il faudra en parallèle réaliser un dépistage et une prise en charge des varices œsophagiennes pour minimiser le risque de complication hémorragique.

En ce qui concerne les antiagrégants plaquettaires, il n'est pas recommandé de les introduire en plus d'un anticoagulant, à cause du risque hémorragique accru des patients. L'association d'un anticoagulant et d'un antiagrégant sera uniquement réservé à des situations particulières, notamment en cas d'antécédents cardiovasculaires.

La prescription d'un antiagrégant plaquettaire seul n'est pas recommandée chez ces patients, les données sur leur efficacité sans association à un anticoagulant étant très limitées (21).

Enfin, en plus de l'anticoagulation, il est nécessaire d'introduire un traitement cytoréducteur chez ces patients qui ont une NMP et un antécédent thrombotique. Cependant, il peut être difficile d'établir une cible thérapeutique claire dans ce contexte où la NFS peut être normale. Dans la polyglobulie de Vaquez, on peut proposer de viser un hématocrite inférieur à 38-40 %, avec si possible une mesure de la masse sanguine lors du suivi. Pour les patients ayant une thrombocytémie essentielle, un objectif de taux de plaquettes compris entre 120 et 200 G/L peut être proposé. Cette attitude thérapeutique reste à valider au cours d'études prospectives.

Conclusion

Les patients avec NMP chez qui survient une TVS ont un profil particulier et des complications spécifiques, qui sont en lien avec la localisation de leur thrombose. Ils nécessitent ainsi une prise en charge multidisciplinaire, à la fois sur le plan hépatologique et hématologique. La recherche de varices œsophagiennes est notamment un point clé du suivi de ces patients. Pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique, un traitement anticoagulant au long cours doit être instauré, associé à un traitement cytoréducteur.

Références

1. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. Blood. 13 déc 2012;120(25):4921-8.
2. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances. 11 juin 2019;3(11):1729-37.
3. Jensen MK, De Nully Brown P, Lund BV, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Increased platelet activation and abnormal membrane glycoprotein content and redistribution in myeloproliferative disorders. British Journal of Haematology. 2000;110(1):116-24.
4. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter J, Colomer D, Villamor N, Bellosillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: Relationship with thrombosis occurrence and JAK 2 V617F allele burden. American J Hematol. févr 2009;84(2):102-8.
5. Guy A, Favre S, Labrouche-Colomer S, Deloison L, Gourdou-Latyszenok V, Renault MA, et al. High circulating levels of MPO-DNA are associated with thrombosis in patients with MPN. Leukemia. oct 2019;33(10):2544-8.

6. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Sci Transl Med. 11 avr 2018;10(436):eaan8292.
7. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Br J Haematol. sept 2013;162(6):730-47.
8. Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. Blood. 21 mai 2009;113(21):5246-9.
9. Guadall A, Lesteven E, Letort G, Awan Toor S, Delord M, Pognant D, et al. Endothelial Cells Harbouring the JAK2V617F Mutation Display Pro-Adherent and Pro-Thrombotic Features. Thromb Haemost. sept 2018;118(09):1586-99.
10. Guy A, Gourdou-Latyszenok V, Lay NL, Peghaire C, Kilani B, Dias JV, et al. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression. Haematologica. 1 janv 2019;104(1):70-81.
11. How J, Trinkaus KM, Oh ST. Distinct clinical, laboratory and molecular features of myeloproliferative neoplasm patients with splanchnic vein thrombosis. Br J Haematol. oct 2018;183(2):310-3.
12. Tremblay D, Vogel AS, Moshier E, Hoffman R, Kremyanskaya M, Zhou S, et al. Outcomes of splanchnic vein thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms in a single center experience. European J of Haematology. janv 2020;104(1):72-3.
13. Prescription et réalisation d'un bilan biologique à la recherche d'une thrombophilie : propositions du GFHT 2022 Partie II : prescription en cas de thromboses atypiques et lors de situations particulières [Internet]. Revue Francophone d'Hémostase et Thrombose. [cité 28 juill 2025]. Disponible sur : https://www.rfht.fr/publication/prescription-et-realisation-dun-bilan-biologique-a-la-recherche-dune-thrombophilie-propositions-du-gfht-2022-partie-ii-prescription-en-cas-de-thromboses-atypiques-et-lors-de-situ/
14. Galtier J, Drevon L, Le Bris Y, Giraudier S, Wemeau M, Legros L, et al. Role of red cell mass evaluation in myeloproliferative neoplasms with splanchnic vein thrombosis and normal hemoglobin value: a study of the France Intergroupe des Syndromes myeloprolifératifs. haematol [Internet]. 8 févr 2024 [cité 28 juill 2025].
Disponible sur : https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.284488
15. Poisson J, Plessier A, Kiladjian JJ, Turon F, Cassinat B, Andreoli A, et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: A prospective cohort study. Journal of Hepatology. sept 2017;67(3):501-7.
16. Elkrief L, Payancé A, Plessier A, d'Alteroche L, Ronot M, Paradis V, et al. Management of splanchnic vein thrombosis. JHEP Reports. avr 2023;5(4):100667.
17. Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. Journal of Hepatology. juill 2019;71(1):175-99.
18. Garcia-Pagán JC, Valla DC. Primary Budd–Chiari Syndrome. Hardin CC, éditeur. N Engl J Med. 6 avr 2023;388(14):1307-16.
19. Sant'Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L, Primignani M, Randi ML, Santarossa C, et al. Splanchnic vein thromboses associated with myeloproliferative neoplasms: An international, retrospective study on 518 cases. American J Hematol. févr 2020;95(2):156-66.
20. Chrysafi P, Barnum K, Gerhard GM, Chiasakul T, Narang A, Mcnichol M, et al. Anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. déc 2024;22(12):3479-89.
21. Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MCW, Leebeek FWG, Janssen HLA. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. Journal of Thrombosis and Haemostasis. nov 2011;9(11):2208-14.

LES PATHOLOGIES À RECONNAÎTRE EN CYTOLOGIE

Les urgences cytologiques en hématologie regroupent un ensemble de situations cliniques critiques, parmi lesquelles les microangiopathies thrombotiques (MAT), les leucémies aiguës, et les fortes leucocytoses. Souvent révélatrices de pathologies graves, elles exigent une prise en charge rapide et coordonnée entre cliniciens et biologistes. Cet article explore ces principales urgences cytologiques, en mettant l'accent sur les anomalies observées sur les frottis sanguins et sur leur rôle central dans l'orientation diagnostique et thérapeutique.



Dr Mathilde IBERTI
Pharmacien biologiste en hématologie, CHU de Nice



Dr Joy MOUANES-ABELIN
Biologiste médicale en hématologie
Praticien hospitalier au CHU de Nice

Microangiopathies thrombotiques

Schizocytes

Les schizocytes sont des fragments de globules rouges produits par des dommages mécaniques au sein de la circulation sanguine.

Ils peuvent être retrouvés dans différentes situations, notamment au cours de microangiopathies thrombotiques (MAT). La plus fréquente est le Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), mais on les rencontre également lors du Syndrome hémolytique et urémique (SHU) et de MAT associées à des contextes particuliers : HELLP syndrome chez la femme enceinte, MAT induites par anticancéreux et autres drogues (Mitomycine C, Gemcitabine, Bortezomib, Ciclosporine, Tacrolimus) ; métastases ; allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La variabilité de la nature et de la forme des fragments nécessite une appréciation morphologique attentive et rigoureuse. L'International Council for Standardization in Haematology (ICSH) a établi des critères précis pour leur identification et leur décompte (1) :

- Les schizocytes doivent être recherchés au grossissement x40 ou x100 et exprimés en pourcentage des GR totaux après avoir compté au moins 1000 hématies.

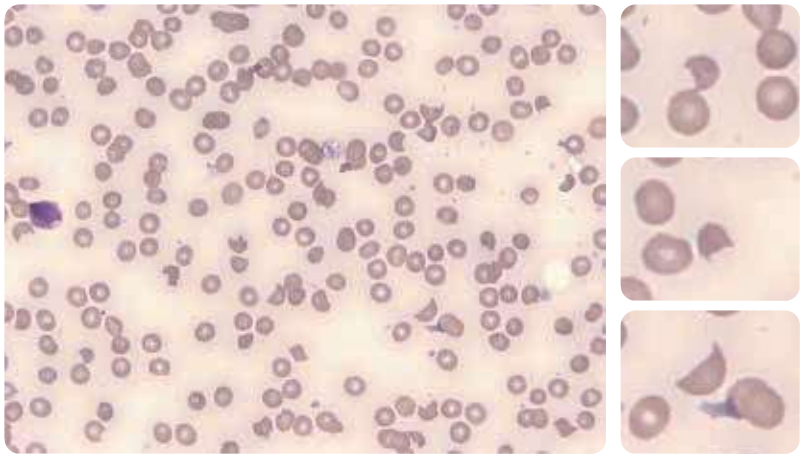


Figure 1 – Observation de schizocytes au frottis sanguin.
La présence d'angles aigus/pointus associée à des bords nets est bien visible.

- Les schizocytes sont toujours plus petits que des hématies intactes et peuvent prendre la forme de cellules en triangle, en casque ou kératocytes, de cellules en croissant. Ils possèdent au moins 2 angles pointus et des bords nets. La plupart du temps ils présentent un cytoplasme de coloration homogène, sans pâleur centrale (celle-ci peut parfois être légère, moins importante que celle d'un globule rouge normal).
- Les schizocytes peuvent se sphériser et des microsphérocytes (petites hématies rondes de coloration très dense et homogène) peuvent apparaître progressivement au cours des MAT. Les microsphérocytes doivent être pris en compte seulement si les anomalies précédemment citées sont présentes.
- Le seuil de significativité est de 1 % chez l'adulte et le nouveau-né à terme et 5 % chez le nouveau-né prématuré, en l'absence d'autres anomalies morphologiques érythrocytaires ou légères.

Ainsi, la présence d'une anémie hémolytique associée à une thrombopénie doit faire rechercher systématiquement la présence de schizocytes. De même, la recherche des schizocytes doit être entreprise en urgence dès qu'une microangiopathie thrombotique est suspectée car celle-ci peut engager le pronostic vital à court terme.

Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont un groupe d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération médullaire clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures, bloqués dans leur différenciation : les **blastes**. On compte 4 à 5 cas par an pour 100 000 habitants en France.

On distingue deux types de leucémies aiguës selon l'origine du progéniteur hématopoïétique :

- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), plus fréquentes chez l'adulte, où prolifèrent des **myéloblastes**.
- Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL), représentant 80 % des leucémies aiguës de l'enfant, où prolifèrent des **lymphoblastes**.

Nous traitons ici les principales caractéristiques morphologiques des blastes à rechercher en urgence au frottis sanguin pour orienter le clinicien dans sa démarche diagnostique et thérapeutique.

Classiquement, la NFS associe une anémie, une thrombopénie ainsi qu'une numération leucocytaire allant de la leucopénie à l'hyperleucocytose majeure, avec une blastose sanguine en pourcentage variable.

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Les myéloblastes

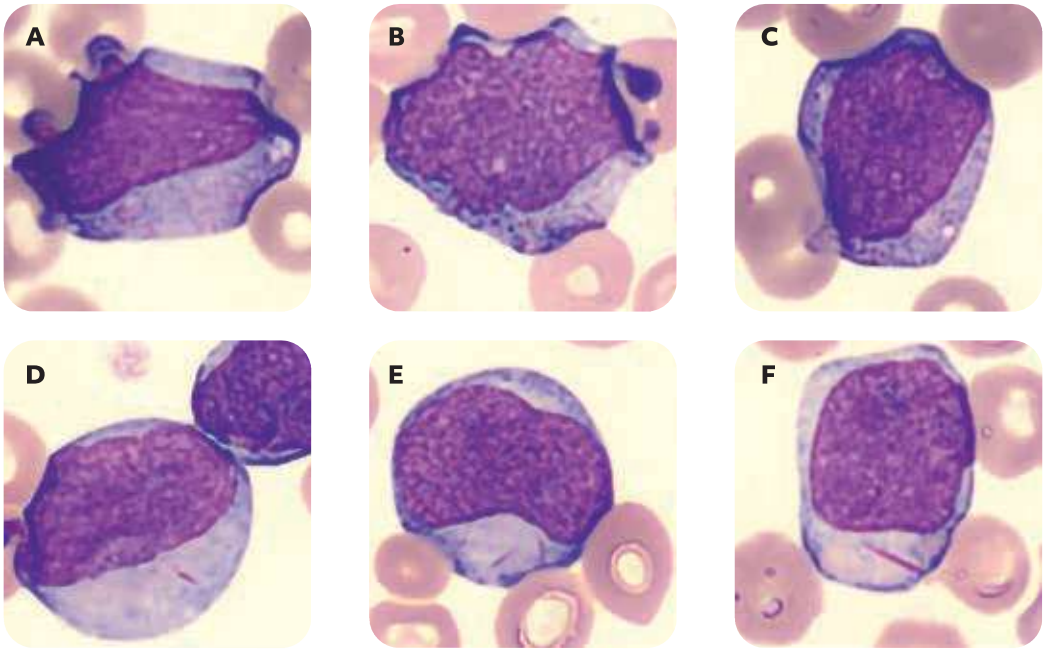


Figure 2 – Myéloblastes présentant des grains en proportion variable
(A-C) et/ou un ou plusieurs corps d'Auer (D-F).

Ce sont des cellules de taille variable, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, au contour nucléaire plus ou moins régulier, possédant une chromatine fine et nucléolée, un cytoplasme basophile contenant ou non des granulations azurophiles et un corps d'Auer.

Attention : c'est la présence de corps d'Auer qui permet d'affirmer au clinicien le caractère myéloïde de la blastose. En effet, la distinction entre lymphoblastes et myéloblastes peut parfois être complexe et il existe des LAL dont les blastes peuvent présenter des grains. Dans le cas des LAL, les granulations sont souvent plus grosses et moins nombreuses que dans les LAM.

Qu'est-ce qu'un corps d'Auer ?
C'est une petite structure fine en bâtonnet ou en aiguille issue de la fusion de granulations azurophiles contenant de la myéloperoxydase. Toujours pathologique, le corps d'Auer est spécifique des cellules leucémiques et signe le caractère myéloïde. Il doit donc être recherché avec attention lors de toute suspicion de leucémie aiguë. Le plus souvent unique, on peut en retrouver jusqu'à 3 ou 4 (exceptionnel). La présence de très nombreux corps d'Auer d'aspect « en Fagot » évoque d'emblée une leucémie aiguë promyélocytaire.

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3)

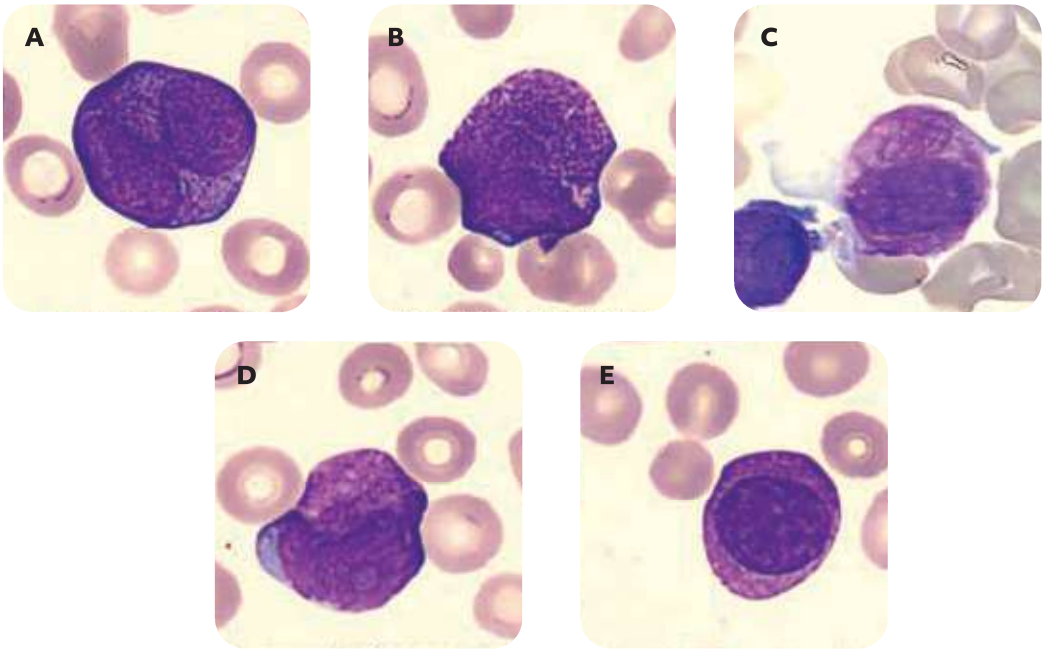


Figure 3 – Aspects cytologiques retrouvés dans la LAM3
(A) Blastes bilobés en bissacs. (B) Blastes hypergranulaires. (C) Blastes avec corps d'Auer en fagot. (D) Blaste au cytoplasme rosé. (E) Blastes à maturation paradoxale.

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3 selon FAB) représente environ 5 à 10 % des leucémies aiguës myéloïdes chez l'adulte. Elle survient le plus souvent chez les adultes d'âge moyen (de 30 à 50 ans) et est possible chez l'enfant.

Elle se manifeste souvent par une pancytopénie ou une leucocytose modérée, avec des signes hémorragiques liés à une coagulopathie de consommation. Cependant, il s'agit de la LAM qui a le meilleur pronostic quel que soit l'âge du patient, si une prise en charge rapide et appropriée est initiée (2). Le diagnostic est donc une urgence vitale, car le traitement par ATRA (acide tout-trans-rétinoïque) doit être initié dès la suspicion, avant même confirmation cytogénétique ou moléculaire pour réduire le risque de complications hémorragiques graves.

Le diagnostic cytologique est en première ligne et retrouve différent aspects cytologiques des blastes à différenciation promyélocytaire ou promyélocytes anormaux :

- Blastes bilobés en bissacs.
- Blastes hypergranulaires.
- Blastes avec corps d'Auer.
- Blastes au cytoplasme rosé.
- Blastes à maturation paradoxale.

NB : Les corps d'Auer en fagots ne sont pas nécessaires au diagnostic de LAM3 sur frottis sanguin ou médullaire.

La LAM3 est associée à la translocation t(15;17), menant à la formation du gène de fusion PML-RARa.

Les monoblastes

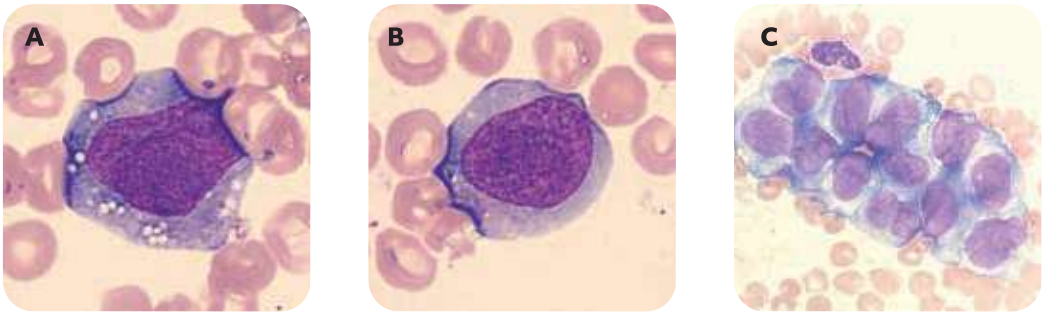


Figure 4 – Monoblastes (A-B) et promonocytes (C)

Les monoblastes sont des cellules de taille souvent élevée au cytoplasme relativement abondant. Elles possèdent un noyau arrondi ou ovalaire parfois réniforme, une chromatine fine avec souvent un ou plusieurs nucléoles volumineux ainsi qu'un cytoplasme faiblement basophile parfois granulaire et microvacuolé.

La présence de monoblastes peut être associée à celle de **promonocytes** : ce sont des cellules monocytaires immatures dont le noyau est plus irrégulier que les monoblastes et caractérisé par des replis chromatiniens donnant un aspect cérébriforme. Leur cytoplasme est gris-bleu. Ils peuvent présenter de fines granulations et parfois quelques vacuoles. Les promonocytes sont à inclure parmi les blastes dans la formule sanguine.

Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)

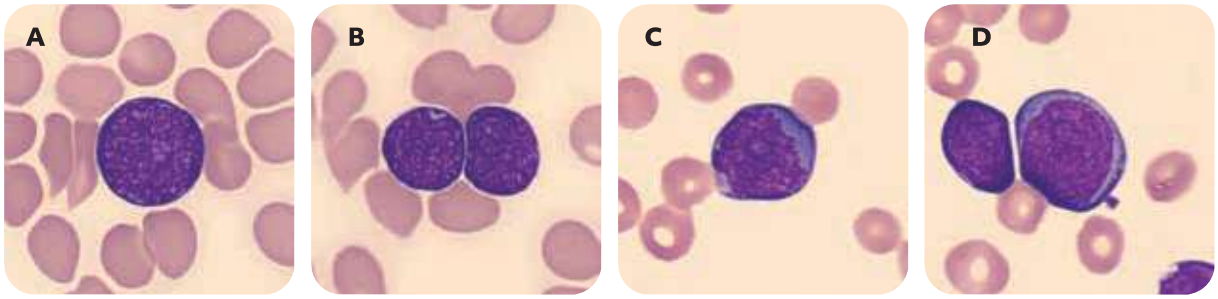


Figure 5 – Lymphoblastes
(A-B) : Très haut rapport nucléo-cytoplasmique avec contours nucléaires irréguliers ;
(C-D) : Rapport nucléo-cytoplasmique légèrement plus faible avec forte basophilie du cytoplasme, chromatine plus fine et nucléoles bien visibles.

Chez l'enfant, ce sont les blastes dont la taille est la plus petite bien qu'elle reste supérieure à celle d'un lymphocyte. Le plus souvent, les lymphoblastes de l'enfant ont un haut rapport nucléo-cytoplasmique (>0,9) et sont d'aspect homogène. Leur noyau présente des contours réguliers, une chromatine fine, un nucléole généralement peu/pas visible, ainsi qu'un cytoplasme modérément basophile dépourvu de granulations et sans vacuoles. La taille et la morphologie des blastes rend leur recherche difficile lorsque le patient est cytopénique.

Chez l'adulte, les lymphoblastes sont généralement de taille moyenne à grande, d'aspect plus hétérogène, au rapport nucléo-cytoplasmique variable (environ 0,8). Leur noyau présente des contours irréguliers, souvent des encoches, un nucléole ou plus, une chromatine fine ainsi qu'un cytoplasme de basophilie variable, dépourvu de granulations et sans vacuoles (3).

Diagnostic différentiel : Les Syndromes mononucléosiques (SMN)

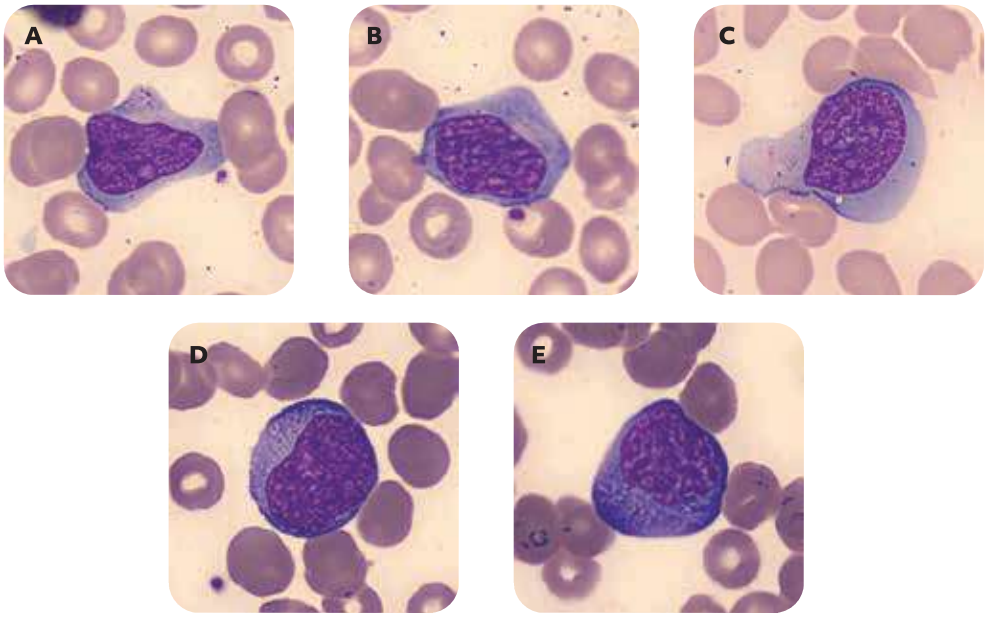


Figure 6 – Lymphocytes activés au cours d'un syndrome mononucléosique
Hétérogénéité morphologique des lymphocytes avec basophilie variable, grains présents ou non, nucléole plus ou moins visible.

Les syndromes mononucléosiques sont un ensemble de pathologies caractérisés par une hyperleucocytose constituée de grands lymphocytes T CD8+ activés. Bien que les signes d'appel du SMN soient évocateurs (asthénie, fièvre, adénopathies, angine et parfois splénomégalie modérée), le tableau clinique peut être bruyant et doit parfois faire écarter une pathologie hématologique maligne.

Cytologiquement, l'hyperleucocytose est souvent modérée (rarement >50 G/L) et la présence d'une anémie ou d'une thrombopénie sévère est rare. Par ailleurs, le niveau d'activation variable des lymphocytes se traduit par une grande **hétérogénéité morphologique** qui permet leur distinction d'autres pathologies. On retrouve au moins 50 % de lymphocytes au frottis sanguin dont au moins 10 % sont des lymphocytes activés : ce sont des cellules de taille généralement augmentée, au cytoplasme de basophilie légère à intense présentant parfois des grains. Leur noyau montre une chromatine parfois nucléolée qui reste mature.

Hyperleucocytoses hors leucémies aiguës

Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est un sous-type rare de lymphome non hodgkinien agressif à cellules B. Il se manifeste chez les enfants et les adultes et se définit par trois variantes : endémique (africaine), qui se présente principalement sous forme d'une masse maxillaire ou bien abdominale ; sporadique (non africaine) et liée à l'immunodéficience : ces deux formes se manifestent le plus souvent par une masse abdominale.

La forme endémique est liée à l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV).

La croissance très rapide de la masse tumorale (indice de prolifération Ki67 > 95 %) mais aussi la bonne réponse au traitement (taux de guérison 80-90 %) en font une urgence diagnostique et thérapeutique (4).

La forme disséminée du lymphome de Burkitt, auparavant considéré comme une leucémie aiguë lymphoïde, doit faire rechercher des cellules de taille moyenne au rapport nucléo-cytoplasmique élevé (0,8-0,9), au noyau arrondi dont les contours sont réguliers, à chromatine finement mottée présentant 2 à 5 nucléoles. Leur cytoplasme est intensément basophile, dépourvu de granulations, et contient souvent de petites vacuoles.

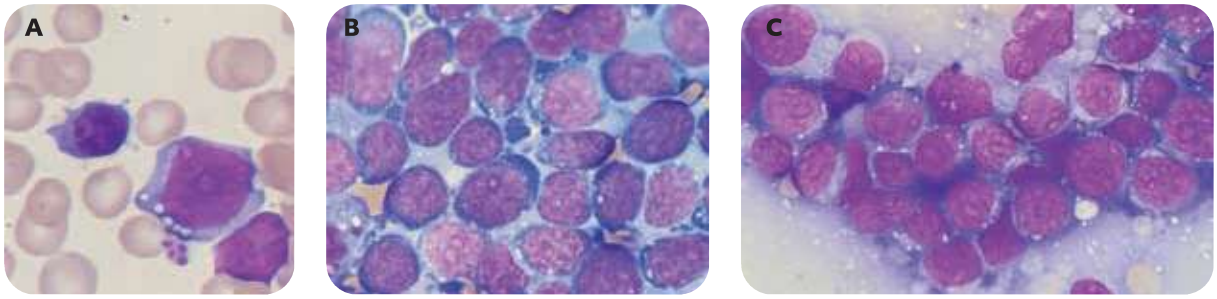


Figure 7 – Cellules lymphomateuses de Burkitt
(A) Frottis sanguin ; (B-C) Apposition ganglionnaire : chromatine finement mottée avec nucléoles bien visibles, nombreuses vacuoles au sein d'un cytoplasme intensément basophile.

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

La LLC est la leucémie chronique la plus fréquente de l'adulte occidental, touchant principalement les sujets âgés avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans. Le diagnostic est souvent fortuit devant une lymphocytose persistante (>5G/L et >3 mois). Il s'agit d'une maladie souvent indolente avec une évolution lente, ne nécessitant pas de traitement immédiat dans de nombreux cas.

L'aspect cytologique typique est celui d'une **lymphocytose monomorphe** composée de petits lymphocytes présentant un rapport N/C élevé, au noyau rond ou légèrement irrégulier, à chromatine dense parfois craquelée et un cytoplasme clair non granuleux.

On retrouve également la présence caractéristique d'ombres de Gümprecht, qui correspondent à des cellules altérées à cause de la fragilité des cellules lors de l'étalement donnant l'impression de noyaux nus.

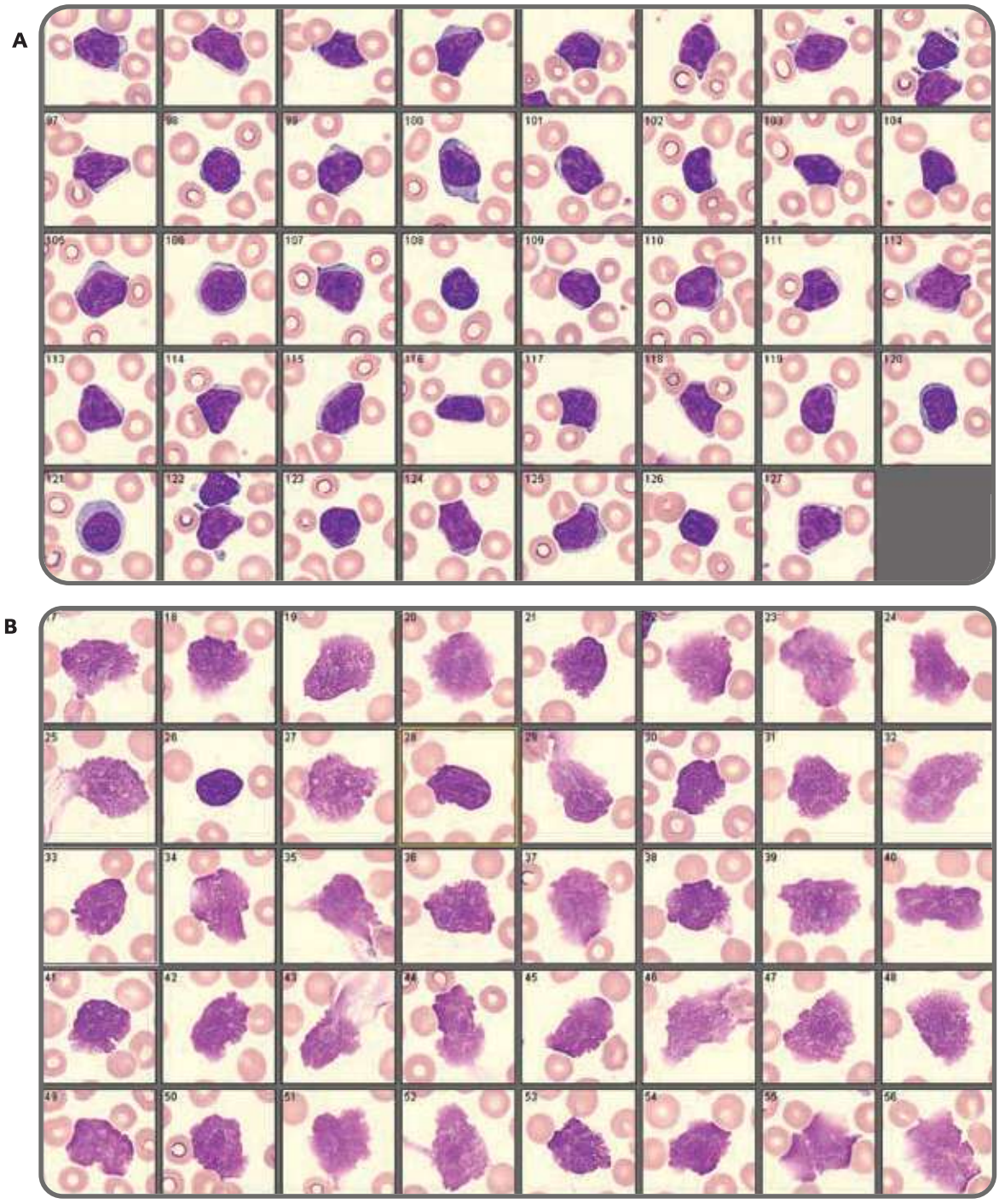


Figure 8 *– (A) Hyperlymphocytose (>5G/L) monomorphe essentiellement composée de petits lymphocytes matures à chromatine dense parfois craquelée. (B) Présence de lymphocytes lysés appelés ombres nucléaires ou ombres de Gümprecht sur le frottis.*

L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins par cytométrie en flux est indispensable au diagnostic. Un score de Matutes de 4 ou 5 est en faveur d'une LLC, caractérisé par l'expression de CD5 et CD23, une expression faible de CD22, l'absence d'expression de FMC7, ainsi qu'une expression faible des immunoglobulines de surface de type kappa ou lambda.

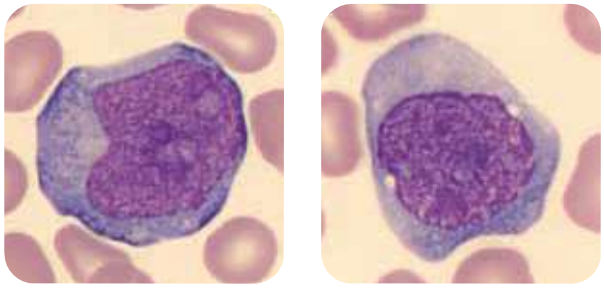


Figure 9 *– Cellule de grande taille, noyau plutôt irrégulier à chromatine parfois décondensée, nucléolée et au cytoplasme très basophile +/- vacuolé.*

Au cours du suivi de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il est essentiel de rester vigilant face à certaines transformations rares mais graves, pouvant radicalement modifier le pronostic et la stratégie thérapeutique. Parmi celles-ci, le syndrome de Richter correspond à une transformation en lymphome de haut grade (lymphome B diffus à grandes cellules) (5). Il se manifeste cliniquement par l'apparition de symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids), un syndrome polyganglionnaire, une hypercalcémie, une augmentation marquée des LDH. Le diagnostic repose sur une biopsie ganglionnaire, révélant un contingent de grandes cellules immunoblastiques. Au niveau de l'hémogramme, la présence des cellules de grande taille, à chromatine décondensée et au cytoplasme très basophile doit être signalée quel que soit le pourcentage car elles peuvent évoquer des cellules de lymphome B diffus à grandes cellules. Cet argument cytologique n'est cependant pas suffisant à lui seul pour conclure au diagnostic étant donné la possible confusion avec des para-immunoblastes qui peuvent parfois être retrouvés en faible quantité dans les LLC classiques. Au niveau de l'immunophénotypage, le score de Matutes est en général faible dans ce contexte, traduisant une perte du phénotype typique de la LLC. Le pronostic est sombre, avec une survie médiane inférieure à 6 mois sans traitement, rendant ce diagnostic une véritable urgence hématologique. La prise en charge thérapeutique repose généralement sur des protocoles de chimiothérapies adaptés aux lymphomes agressifs tel que le R-CHOP. Plus le traitement est initié tôt, meilleures sont les chances de contrôler la progression rapide du lymphome et de stabiliser le patient.

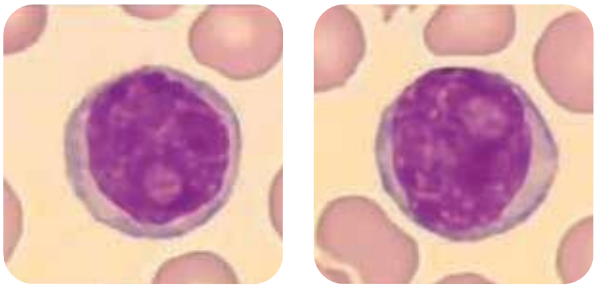


Figure 10 *– Cellule de taille moyenne, noyau rond régulier à chromatine légèrement décondensée présentant un nucléole proéminant et un cytoplasme faiblement basophile*

Dans de rares cas, la LLC peut évoluer en leucémie à prolymphocytes (« progression prolymphocytaire de la LLC » selon la classification OMS 2022) qui survient le plus souvent chez le sujet âgé. Elle se caractérise par une hyperleucocytose majeure, dont plus de 55 % sont des prolymphocytes, associée à une anémie et thrombopénie sévères, une AEG, une splénomégalie massive, mais sans adénopathie significative. Là encore, le score de Matutes est bas, témoignant d'un changement dans la biologie de la maladie. Le tableau clinique est généralement brutal et la LPL est peu sensible à la chimiothérapie, avec un pronostic extrêmement péjoratif.

Ainsi, lors du suivi d'une LLC, une attention particulière doit être portée à l'aspect cytologique et à toute modification clinique brutale, afin de ne pas méconnaître une transformation évolutive, dont le diagnostic précoce est crucial pour adapter rapidement la prise en charge thérapeutique.

Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

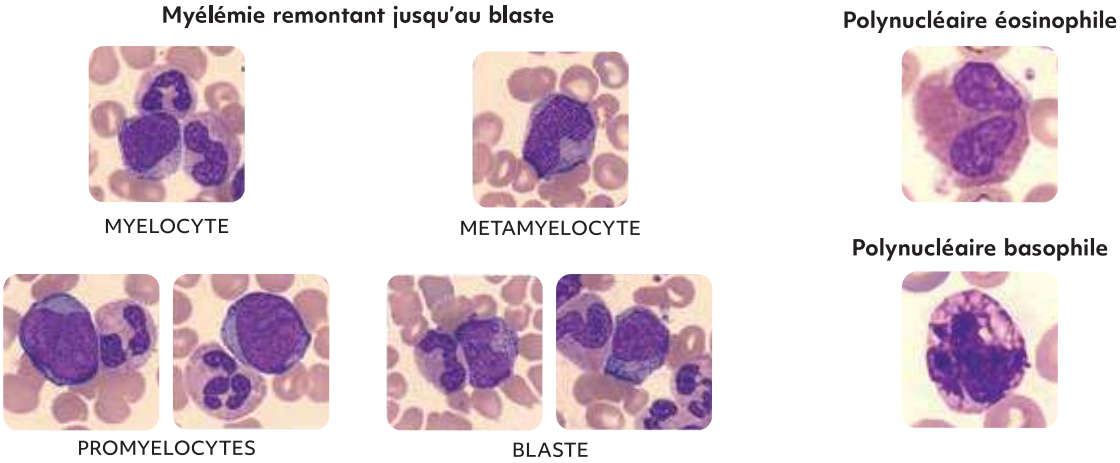


Figure 11 *– **Aspects cytologiques de la leucémie myéloïde chronique***
Myélémie remontant jusqu'au blaste associée à une basophilie constante et le plus souvent à une éosinophilie.

La LMC représente environ 15 à 20 % des leucémies de l'adulte et constitue en moyenne 1000 nouveaux cas par an en France avec une prédominance chez l'adulte de plus de 60 ans. Cette hémopathie s'inscrit dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP). Elle est caractérisée par la présence du chromosome Philadelphie issu de la translocation t(9;22). Celle-ci est responsable de la formation du transcrit de fusion (BCR-ABL1) qui code pour une protéine de fusion à forte activité tyrosine kinase, responsable de l'hématopoïèse leucémique. Le diagnostic est souvent posé lors d'un bilan systématique ou en cas de syndrome tumoral (présence fréquente d'une splénomégalie). L'évolution naturelle se fait en trois phases : chronique, accélérée et blastique. Le pronostic s'est considérablement amélioré grâce aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (6).

Au niveau de l'hémogramme, on retrouve souvent une anémie modérée, normochrome, normocytaire et arégénérative souvent accompagnée d'une thrombocytose. Il est également retrouvé une hyperleucocytose franche caractérisée par une polynucléose neutrophile avec une myélémie équilibrée remontant jusqu'au blaste (blastose généralement <3 % en phase chronique), une absence de dysgranulopoièse et une basocytose ≥3 % et +/- une hyperéosinophilie.

Ainsi, devant une **hyperleucocytose à PNN** non expliquée (infection, inflammation, G-CSF, etc.) avec **myélémie** chez l'adulte (même jeune), le cytologiste doit rechercher la présence d'une basocytose avec attention, qui orientera le diagnostic vers une LMC.

Références

1. Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, Lee SH, Nagai Y, Basak GW, et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. Int J Lab Hematol. 2021;43(6):1264-71.
2. Voso MT, Guarnera L, Lehmann S, Döhner K, Döhner H, Platzbecker U, et al. Acute promyelocytic leukemia: long-term outcomes from the HARMONY project. Blood. 9 janv 2025;145(2):234-43.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. août 1976;33(4):451-8.
4. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. The Lancet. 31 mars 2012;379(9822):1234-44.
5. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: novel insights into the biology of transformation. Blood. 6 juill 2023;142(1):11-22.
6. Senapati J, Jabbour E, Kantarjian H, Short NJ. Pathogenesis and management of accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia. Leukemia. janv 2023;37(1):5-17.

ATTEINTE NEURO-MÉNINGÉE DES LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES



Dr Erwann COLLOMB
Docteur Junior en Hématologie
CHU La Conception - Marseille

Avec la relecture de
Dr Geoffroy VENTON
MCU-PH
CHU La Conception - Marseille

L'atteinte neuro-méningée des leucémies aiguës myéloïdes est une complication redoutable, largement sous-estimée en raison de l'absence de dépistage systématique. Cette revue analyse l'épidémiologie et les mécanismes physiopathologiques complexes d'infiltration du système nerveux central. Elle s'intéresse aussi aux stratégies diagnostiques et thérapeutiques actuelles de cette atteinte extra-médullaire au pronostic sombre.

Épidémiologie

Fréquence de l'infiltration neuro-méningée chez les patients atteints de LAM

Il est difficile de déterminer la fréquence réelle de l'atteinte neuro-méningée dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), principalement en raison de l'absence de dépistage systématique et de la proportion importante d'atteintes asymptomatiques.

L'hétérogénéité méthodologique entre les différentes études contribue à la grande variabilité des taux rapportés dans la littérature.

Dans les études rétrospectives centrées sur les patients symptomatiques, la fréquence de l'atteinte neuro-méningée rapportée reste faible, inférieure à 5 % (1–3).

À l'inverse, lorsque la recherche d'une atteinte neuro-méningée par ponction lombaire (PL) est réalisée de manière systématique au moment du diagnostic, la fréquence observée est considérablement plus élevée.

L'étude de Virijevic et al. (4) illustre parfaitement cette problématique. 183 patients avaient bénéficié d'une PL au moment du diagnostic, soit devant des symptômes évocateurs soit devant la présence d'au moins un critère de haut risque (atteinte extramédullaire, LDH ≥ 450 U/L, hyperleucocytose ≥ 30 G/L, phénotype monocytaire ou myélomonocytaire, expression du CD56, mutation de *FLT3-ITD* ou *TKD*, et LAM CBF). Dans cette cohorte, les 8 patients symptomatiques (4,4 %) présentaient tous une atteinte neuro-méningée. Parmi les 175 patients asymptomatiques à haut risque ayant bénéficié d'une PL au diagnostic, 73 d'entre eux (44,3 %) présentaient une infiltration du liquide céphalo-rachidien (LCR), soulignant ainsi la fréquence élevée de ces atteintes asymptomatiques.

De manière similaire, l'étude de Rozovski et al. (5) analysait, dans une première partie rétrospective, les patients chez qui une PL avait été réalisée uniquement en cas de suspicion clinique. Chez ces patients, la fréquence de l'atteinte neuro-méningée était de 3,3 % (45 patients sur 1370). Dans une seconde partie, prospective, portant sur 42 patients asymptomatiques chez qui la PL était réalisée de manière systématique, le taux d'atteinte neuro-méningée observé était de 19 %.

Une autre étude (6) confirme ces observations avec un taux encore plus élevé de 32 % d'atteinte neuro-méningée lorsque la ponction lombaire est réalisée de manière systématique.

Les données autopsiques historiques (7) démontrent la présence d'une infiltration du système nerveux central (SNC) chez 45 % des patients décédés de LAM, ce qui corrobore la sous-estimation de la fréquence réelle de cette atteinte.

Facteurs prédictifs de l'atteinte neuro-méningée

Devant la fréquence élevée de l'atteinte asymptomatique du SNC, il est important de déterminer les facteurs de risque afin de proposer un dépistage ciblé à ces patients.

Parmi les facteurs liés au patient, un âge jeune (≤ 45 ans) (2) est associé à une fréquence plus élevée d'atteinte du SNC, comme en témoigne notamment la fréquence plus élevée de l'atteinte neuro-méningée dans les LAM de l'enfant (8).

Parmi les facteurs biologiques, l'hyperleucocytose au diagnostic (2, 4, 9, 10), les LDH fortement augmentés (supérieurs à 100 UI/L) (10), les sous-types cytologiques M4 et M5 (1–3, 9, 11, 12), ainsi que l'expression du CD56 à la surface des blastes (9), sont tous associés à l'atteinte cérébrale.

LILRB4 (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B-4), est une protéine transmembranaire exprimée par les cellules hématopoïétiques. Elle porte des domaines extracellulaires de type immunoglobuline et des motifs inhibiteurs intracellulaires (ITIMs), qui sont tous deux des médiateurs de l'infiltration leucémique (13, 14). Son expression à la surface des blastes est également fortement associée à l'atteinte du système nerveux central (SNC+), avec 91 % des patients SNC+ qui l'expriment contre 38 % des patients SNC- et un rapport de risque (OR) de 16,46 (15).

La présence d'une autre atteinte extra-médullaire est également associée à une fréquence accrue d'envahissement neuro-méningée (9).

Certains sous-types cytogénétiques et moléculaires de LAM sont plus associés à l'atteinte du SNC : l'inv(16) (8, 10), les anomalies du chromosome 11 (11q23 impliquant MLL) (9, 10), la trisomie 8 (10) ainsi que la mutation *FLT3-ITD* (16) associée ou non à une co-mutation de *NPM1* (17).

L'atteinte cérébrale est également plus fréquente chez les patients en rechute, avec une fréquence comprise entre 5 et 10 % (9).

Impact pronostic de l'atteinte neuro-méningée

L'envahissement neuro-méningé est généralement considéré comme un facteur pronostique péjoratif chez les patients atteints de LAM. Cependant, les études disponibles présentent des résultats contradictoires, de nombreuses études n'établissant pas d'impact statistiquement significatif sur la réponse thérapeutique ou la survie globale, malgré des tendances défavorables (1, 2, 4, 8, 9).

Cette apparente contradiction s'explique en partie par l'hétérogénéité méthodologique des études et par la faible puissance statistique due aux effectifs réduits de patients présentant une atteinte neuro-méningée. Néanmoins, une méta-analyse récente portant sur 12 études rétrospectives (18) apporte des éléments de réponse à cette controverse. L'atteinte neuro-méningée constitue un facteur pronostique indépendant péjoratif, avec une augmentation significative de 34 % du risque de décès (HR = 1,34). Cette méta-analyse confirme donc l'impact pronostique délétère de l'envahissement du SNC dans les LAM, ce qui justifie une surveillance renforcée et des stratégies thérapeutiques adaptées pour cette population de patients à haut risque.

Physiopathologie

L'infiltration du SNC par les blastes de LAM résulte d'un processus en deux étapes : l'extravasation des blastes depuis la niche médullaire vers la circulation systémique, puis leur passage à travers les barrières neurovasculaires spécialisées pour atteindre le système nerveux central (19).

Mécanismes d'extravasation et d'infiltration

Les blastes leucémiques exploitent des particularités anatomiques facilitant leur migration. Au niveau médullaire, la membrane basale discontinue des sinusoïdes (20) et la couverture cellulaire réduite de l'adventice (21, 22) constituent des sites de passage privilégiés. De manière analogue, les fenestrations physiologiques du SNC (espaces de Virchow-Robin, plexus choroïde) offrent des points d'entrée vers le système nerveux central (19).

L'extravasation médullaire et l'infiltration du SNC partagent des mécanismes moléculaires communs impliquant trois systèmes principaux :

- **Chimiotactisme** : L'expression constitutive de CXCR4 par les blastes (23), particulièrement marquée dans les sous-types monocytaires M4 et M5, leur permet de répondre aux gradients de SDF-1 (24) présents dans la circulation systémique et le microenvironnement du SNC.
- **Cascade d'adhésion cellulaire** : Une série d'interactions coordonnées facilite la migration transendothéliale. La L-sélectine initie l'adhésion faible et le "rolling" cellulaire (25, 26), puis les interactions LFA-1/ICAM-1 (27) et CD49d/VCAM-1 (19) permettent l'adhésion ferme et le passage transmembranaire. Le CD31 (PECAM-1) facilite spécifiquement la diapédèse transendothéliale (28, 29), tandis que l'expression

du CD56 (NCAM) favorise l'interaction avec les cellules gliales une fois dans le SNC (9).

- **Dégradation matricielle** : Les métalloprotéases matricielles (MMP-2 et MMP-9) et l'élastase leucocytaire, surexprimées dans les blastes de LAM (30, 31), dégradent les composants de la matrice extracellulaire et des membranes basales, facilitant ainsi les traversées successives des barrières hémato-médullaire puis neurovasculaires.

Voies de dissémination vers le SNC

La **dissémination hématogène** constitue la voie principale d'atteinte du SNC. Les blastes peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique via les espaces périvasculaires de Virchow-Robin (32), passer la barrière hémato-LCR par les fenestrations du plexus choroïde (33), ou infiltrer la barrière arachnoïde-LCR par migration trans-endothéliale au niveau des vaisseaux duraux (34).

Des **voies alternatives** existent également : l'extension directe via les veines-ponts reliant la circulation systémique aux sinus veineux duraux (35), et la dissémination lymphatique impliquant un flux rétrograde du LCR à travers le système lymphatique méningé après obstruction par les blastes (19).

Mécanismes d'échappement immunitaire

Une fois dans le SNC, les blastes leucémiques bénéficient d'un environnement immunotolérant. LILRB4, fortement exprimé par les blastes à différenciation monocytaire (14), joue un rôle central dans cet échappement en interagissant avec la protéine APOE, entraînant une suppression de la réponse immunitaire locale et favorisant ainsi la survie des cellules leucémiques dans le microenvironnement du SNC (13).

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'infiltration neuro-méningée des LAM sont polymorphes et fonction du mode d'atteinte du SNC. L'infiltration leptoméningée se manifeste principalement par des céphalées, un syndrome méningé et des atteintes des nerfs crâniens (36). L'infiltration parenchymateuse entraîne des déficits neurologiques focaux, incluant des hémiparésies, des troubles cognitifs et des convulsions, variant selon la localisation des lésions.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Indications de la ponction lombaire et de l'imagerie

Les recommandations actuelles de l'European Leukemia Network (ELN 2022) (37) préconisent d'effectuer obligatoirement une ponction lombaire chez les patients présentant des symptômes neurologiques évocateurs et de discuter sa réalisation au cas par cas chez les patients à haut risque, notamment chez les patients hyperleucocytaires. Néanmoins, la réalisation de la ponction lombaire au diagnostic est souvent compliquée en raison de la thrombopénie profonde et des troubles de la coagulation extrêmement fréquents au diagnostic d'une LAM.

L'imagerie, notamment l'apport de l'IRM, peut s'avérer être un complément diagnostique utile. Une étude rétrospective (38) rapporte une sensibilité de 36,9 % de l'IRM pour le diagnostic d'infiltration du SNC, avec des anomalies détectées chez 61,9 % des patients. Les lésions les plus fréquentes sont parenchymateuses (61 %), se présentant comme des lésions multiples en hyposignal T1 et hypersignal T2, rehaussées après injection de produit de contraste.

Bien que sa sensibilité soit limitée, l'IRM constitue une alternative importante pour les patients présentant une contre-indication à la PL ou pour ceux chez qui la PL est négative mais dont la suspicion clinique est forte.

Place de la prophylaxie de la rechute neuro-méningée

Contrairement aux leucémies aiguës lymphoblastiques, aucun consensus n'existe concernant la prophylaxie de l'atteinte du SNC dans les LAM. Le traitement standard ne comprend pas d'évaluation systématique du LCR, en l'absence de symptômes neurologiques, ni de prophylaxie par chimiothérapie intrathécale (37).

L'étude de Reid et al. publiée en 2020 (39) a étudié l'intérêt d'une prophylaxie par chimiothérapie intrathécale chez les patients présentant une hyperleucocytose > 100 G/L au diagnostic, et donc considérés à haut risque de rechute neuro-méningée. Cette étude monocentrique a comparé 18 patients ayant reçu une prophylaxie intrathécale à 32 patients n'en ayant pas reçu et ne retrouve aucune différence entre les deux groupes. Cette absence de différence peut néanmoins s'expliquer par un manque de puissance, les effectifs étant faibles dans un contexte d'événement rare. En effet, sur l'ensemble de la cohorte, seuls 3 patients ont rechuté, et aucun d'entre eux n'avait reçu de prophylaxie.

Traitement de première ligne d'une LAM avec atteinte neuro-méningée

Aucun essai prospectif comparant la chimiothérapie intrathécale, la chimiothérapie systémique et la radiothérapie cérébrale n'existe à ce jour. En raison de la faible fréquence de l'atteinte du SNC, il n'existe pas de recommandations établies concernant le traitement optimal de ces patients.

La plupart des centres utilisent la chimiothérapie intrathécale (injection triple associant méthotrexate, cytarabine et corticoïdes) de manière répétée à minima jusqu'à négativation du LCR. Cependant, la chimiothérapie intrathécale seule ne semble pas suffisante pour prévenir la rechute neuro-méningée (3). Elle est donc le plus souvent associée à la cytarabine à haute dose (HiDAC).

La radiothérapie n'est pas réalisée de manière systématique en première intention (40), mais est le plus souvent réservée aux patients réfractaires, ou présentant une compression symptomatique. L'irradiation ciblée et la radiothérapie pan-encéphalique sont les techniques les plus utilisées (36).

Traitement de la rechute neuro-méningée

La rechute neuro-méningée d'une LAM est difficile à prendre en charge et associée à un pronostic défavorable. Le traitement repose sur le même arsenal thérapeutique limité qu'en première ligne. La chimiothérapie intrathécale de manière répétée semble indispensable, et est le plus souvent associée à une chimiothérapie intensive à base de cytarabine à haute dose (HiDAC).

De plus, une rechute cérébrale isolée nécessite de toute façon un traitement associant une chimiothérapie intrathécale et systémique.

Le vénétoclax, qui constitue le traitement standard chez les patients en rechute (41), semble pouvoir être une option chez ces patients présentant une rechute neuro-méningée compte tenu de son passage de la barrière hémato-encéphalique (42).

Les données sur son utilisation dans ce contexte sont rares (43, 44) et il n'existe notamment aucune donnée à ce jour chez les patients ayant déjà été exposés au vénétoclax. Cependant, étant donné le nombre limité d'options thérapeutiques pour ces patients et au vu de son efficacité chez les patients en rechute systémique seule, cela semble être une option prometteuse.



Messages clés

- L'atteinte neuro-méningée des LAM est de mauvais pronostic.
- Sa fréquence est fortement sous-estimée en raison de l'absence de dépistage systématique et de la proportion importante d'atteintes asymptomatiques.
- Les facteurs associés à un risque élevé d'atteinte du SNC sont : un âge jeune, l'hyperleucocytose au diagnostic, des LDH fortement augmentés, les sous-types M4 et M5, l'expression du CD56 et de LILRB4, l'inv(16), les anomalies du chromosome 11 impliquant MLL, et les mutations *FLT3-ITD*.
- La fréquence de l'atteinte neuro-méningée augmente fortement lors de la rechute.
- L'infiltration du SNC résulte d'un processus en deux étapes impliquant l'extravasation des blastes depuis la niche médullaire, puis le franchissement des barrières neurovasculaires spécialisées.
- Les recommandations actuelles (ELN 2022) préconisent d'effectuer une ponction lombaire en présence de signes évocateurs ou critères de haut risque, notamment en cas d'hyperleucocytose.
- Il n'y a pas actuellement de place pour une prophylaxie de l'atteinte neuro-méningée en l'absence d'atteinte au diagnostic.
- Le traitement de l'atteinte neuro-méningée repose sur la chimiothérapie intrathécale et la cytarabine à haute dose.

Références

1. Ganzel C, Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM, Lazarus HM, et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. Blood Adv. 12 nov 2021;5(22):45608.
2. Cheng CL, Li CC, Hou HA, Fang WQ, Chang CH, Lin CT, et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults. BMC Cancer. 2 mai 2015;15(1):344.
3. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. Cancer Manag Res. 29 mars 2017;9:97102.
4. Virijevic M, Kraguljac-Kurtovic N, Mitrovic M, Jakovic L, Bukumuric Z, Pantic N, et al. Incidence, risk factors, and outcome of asymptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. Hematol Oncol. 2024;42(2):e3253.
5. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 4 mai 2015;56(5):13927.
6. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L, Cefalo M, Piciocchi A, et al. Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome. Semin Hematol. 1 oct 2018;55(4):20914.
7. Bojsen-Møller M, Nielsen JL. CNS involvement in leukaemia. An autopsy study of 100 consecutive patients. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]. juill 1983;91(4):20916.
8. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. Pediatr Blood Cancer. sept 2010;55(3):41420.
9. Chang H, Brandwein J, yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. Leuk Res. 1 oct 2004;28(10):100711.
10. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. Cancer. 2012;118(1):1127.
11. Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT, et al. A Unique Pattern of Central Nervous System Leukemia in Acute Myelomonocytic Leukemia Associated With inv(16)(p13q22). Blood. 1 mai 1985;65(5):10718.
12. Peterson BA, Brunning RD, Bloomfield CD, Hurd DD, Gau JA, Peng GT, et al. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia. A prospective study of adults in remission. Am J Med. sept 1987;83(3):46470.
13. Deng M, Gui X, Kim J, Xie L, Chen W, Li Z, et al. LILRB4 signaling in leukemia cells mediates T cell suppression and tumor infiltration. Nature. oct 2018;562(7728):6059.
14. LILRB4 ITIMs mediate the T cell suppression and infiltration of acute myeloid leukemia cells - PubMed [Internet]. [cité 21 juill 2025]. Disponible sur : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700117/
15. Bergstrom CP, Dahiya S, Chen W, Zhang CC, Zhu H, Yan J, et al. The association of leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B-4 expression in acute myeloid leukemia and central nervous system involvement. Leuk Res. 1 janv 2021;100:106480.
16. Jabbour E, Guastad Daver N, Short NJ, Huang X, Chen HC, Maiti A, et al. Factors associated with risk of central nervous system relapse in patients with non-core binding factor acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2017;92(9):9248.
17. Prem S, Atenafu EG, Avena J, Bautista R, Law A, Lam W, et al. Impact of central nervous system involvement in AML on outcomes after allotransplant and utility of pretransplant cerebrospinal fluid assessment. Eur J Haematol. nov 2019;103(5):48390.
18. Goulart H, Sastow D, Moshier E, Martin L, Mascarenhas J, Tremblay D. Systematic review and meta-analysis evaluating clinical outcomes in adult acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement. Leuk Res. 1 févr 2024;137:107452.
19. Chen L, Zeng P, Tang H, Chen G, Xie J, Yang X, et al. Routes and molecular mechanisms of central nervous system involvement in acute myeloid leukemia (Review). Oncol Rep. 1 nov 2024;52(5):111.
20. Petrides PE, Dittmann KH. How do normal and leukemic white blood cells egress from the bone marrow? Morphological facts and biochemical riddles. Blut. juill 1990;61(1):313.
21. Bentley SA, Foidart JM. Some properties of marrow derived adherent cells in tissue culture. Blood. déc 1980;56(6):100612.
22. Leonardi GP, Manthos M, Orlic D, Lobue J. Morphometric analysis of bone marrow sinus cell elements after induction of monomyelocytic leukemia in BALB/c mice. Anat Rec. juill 1989;224(3):3315.
23. Möhle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. Blood. 15 juin 1998;91(12):452330.
24. Möhle R, Schittenhelm M, Failenschmid C, Bautz F, Kratz-Albers K, Serve H, et al. Functional response of leukaemic blasts to stromal cell-derived factor-1 correlates with preferential expression of the chemokine receptor CXCR4 in acute myelomonocytic and lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. sept 2000;110(3):56372.
25. Dercksen M, Gerritsen W, Rodenhuis S, Dirkson M, Slaper-Cortenbach I, Schaasberg W, et al. Expression of adhesion molecules on CD34+ cells: CD34+ L-selectin+ cells predict a rapid platelet recovery after peripheral blood stem cell transplantation. Blood. 1 juin 1995;85(11):33139.
26. Watanabe T, Dave B, Heimann DG, Jackson JD, Kessinger A, Talmadge JE. Cell adhesion molecule expression on CD34+ cells in grafts and time to myeloid and platelet recovery after autologous stem cell transplantation. Exp Hematol. janv 1998;26(1):108.

27. Zhang W, Zhang X, Fan X, Li D, Qiao Z. Effect of ICAM-1 and LFA-1 in hyperleukocytic acute myeloid leukaemia. Clin Lab Haematol. juin 2006;28(3):17782.
28. Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. J Exp Med. 1 août 1993;178(2):44960.
29. Gallay N, Anani L, Lopez A, Colombat P, Binet C, Domenech J, et al. The role of platelet/endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) and CD38 antigens in marrow microenvironmental retention of acute myelogenous leukemia cells. Cancer Res. 15 sept 2007;67(18):862432.
30. Janowska-Wieczorek A, Marquez LA, Matsuzaki A, Hashmi HR, Larratt LM, Boshkov LM, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and -2) in acute myelogenous leukaemia blasts: comparison with normal bone marrow cells. Br J Haematol. mai 1999;105(2):40211.
31. Tavor S, Petit I, Porozov S, Goichberg P, Avigdor A, Sagiv S, et al. Motility, proliferation, and egress to the circulation of human AML cells are elastase dependent in NOD/SCID chimeric mice. Blood. 15 sept 2005;106(6):21207.
32. Bonoiu A, Mahajan SD, Ye L, Kumar R, Ding H, Yong KT, et al. MMP-9 gene silencing by a quantum dot-siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier. Brain Res. 28 juill 2009;1282:14255.
33. Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. Nat Rev Immunol. déc 2017;17(12):76173.
34. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. Ann Transl Med. janv 2021;9(1):6868.
35. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, Dykstra T, Beroshvili G, Greenberg ZJ, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. Science. 23 juill 2021;373(6553):eabf7844.
36. Siegal T, Benouaich-Amiel A, Bairey O. Neurologic complications of acute myeloid leukemia. Diagnostic approach and therapeutic modalities. Blood Rev. mai 2022;53:100910.
37. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 22 sept 2022;140(12):134577.
38. Shen H, Zhao Y, Shi Y, Sun J, Zhou D, Li L, et al. The diagnostic and prognostic value of MRI in central nervous system involvement of acute myeloid leukemia: a retrospective cohort of 84 patients. Hematology. 1 janv 2020;25(1):25863.
39. Reid JH, Perissinotti AJ, Benitez L, Bixby DL, Burke P, Pettit K, et al. Impact of prophylactic intrathecal chemotherapy on CNS relapse rates in AML patients presenting with hyperleukocytosis. Leuk Lymphoma. avr 2020;61(4):8628.
40. Mayadev JS, Douglas JG, Storer BE, Appelbaum FR, Storb R. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mai 2011;80(1):1938.
41. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Am J Hematol. avr 2024;99(4):61524.
42. Jian Y, Han F, Zhu Y, Geng C, Zhang Y, Wu Y, et al. Paired comparisons of venetoclax concentration in cerebrospinal fluid, bone marrow, and plasma in acute leukemia patients. Clin Transl Sci. sept 2024;17(9):e70006.
43. Badawi M, Menon R, Place AE, Palenski T, Sunkersett G, Arrendale R, et al. Venetoclax Penetrates the Blood Brain Barrier: A Pharmacokinetic Analysis in Pediatric Leukemia Patients. J Cancer. 2023;14(7):11516.
44. Condorelli A, Matteo C, Leotta S, Schininà G, Sciortino R, Piccolo GM, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid of an acute myeloid leukemia patient with leptomeningeal involvement. Cancer Chemother Pharmacol. févr 2022;89(2):26770.

LES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES EN HÉMATOLOGIE : PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT





Eva DESBROUSSES
Interne en Hématologie
au CHU de Tours

Pierre-Emmanuel PERDRIAU
interne en maladies
infectieuses et tropicales
au CHU de Tours

En avril 2025, les recommandations de l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) concernant la prophylaxie des infections fongiques chez les patients suivis pour une hémopathie maligne ont été publiées (1). Nous proposons une présentation de trois infections fongiques invasives rencontrées en hématologie, leur présentation clinique, leur prévention et leur traitement.

Liste des abréviations
A(P)I : aspergillose (pulmonaire) invasive, GM : galactomannanes, MP : mucormycose pulmonaire, ICAHT : Immune effector cell–associated hematotoxicity, IFI : infections fongiques invasives, NETs : Neutrophil Extracellular Traps.

Aspergillose invasive

Le pathogène

Cette infection est due à un champignon filamenteux septé du genre *Aspergillus* dont les principales espèces sont *A.fumigatus*, *A.flavus* et *A.niger*, son réservoir est principalement les sols et les végétaux en décomposition avec des spores aspergillaires ou conidies en suspension dans l'atmosphère (2). Chaque individu inhale des conidies présentes dans l'environnement, notamment autour de zones en travaux, proches de composts végétaux ou un habitat humide. Différentes entités cliniques sont décrites, allant de formes chroniques sans invasion des tissus (dont l'aspergillome) jusqu'à des formes angio-invasives avec une dissémination hématogène. Chez les patients d'onco-hématologie, l'infection est volontiers angio-invasive.

L'immunité innée représente la première ligne de défense via les macrophages alvéolaires qui phagocytent les conidies. Les neutrophiles détruisent les hyphes via dégranulation, phagocytose, et pièges extracellulaires à neutrophiles (NETs) qui limitent la dissémination du pathogène.

L'immunité adaptative assure une protection via l'activation des lymphocytes Th1 qui produisent IFN-γ et TNF-α. Les réponses Th17 (IL-17) contribuent au recrutement de neutrophiles.

La neutropénie prolongée, l'immunosuppression induite par les traitements et les ruptures des barrières cutanéo-muqueuses secondaires à la radiochimiothérapie favorisent ces formes d'infections.

Épidémiologie et facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque d'IFI sont : une induction pour une leucémie aiguë myéloblastique, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont le greffon est issu de sang de cordon ou de moelle osseuse, une GvH aiguë de stade III ou IV, une GvH corticorésistante ou corticodépendante (3).

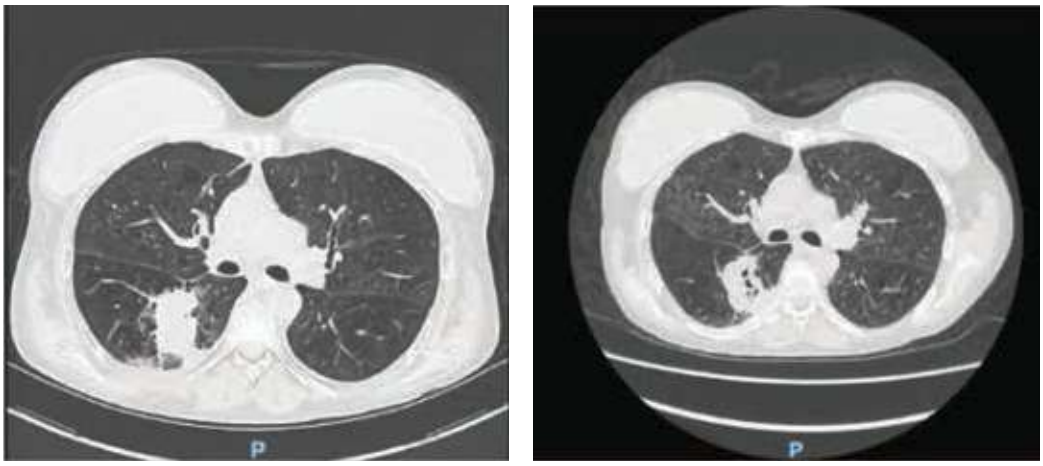
L'environnement protégé n'écarte pas le risque fongique. La colonisation peut être préalable en cas d'alternance entre le domicile et les hospitalisations. Les facteurs de risque de contamination préalables sont la BPCO, des travaux au domicile ou une exposition professionnelle dans les six mois avant le traitement, un ECOG >=2 (4).

Présentation clinico-radiologique

Il n'existe pas de signes cliniques ou radiologiques spécifiques de l'aspergillose pulmonaire invasive. **Les signes cliniques** sont : la fièvre réfractaire après 48 à 72H d'antibiothérapie large spectre, dyspnée, douleur pleurale, hémoptysie, toux et/ou dégradation respiratoire malgré une antibiothérapie adaptée et un support ventilatoire adapté (5, 6). Pour environ 10 % à 20 % des formes

invasives, une atteinte du SNC est retrouvée motivant la réalisation, devant tout point d'appel clinique neurologique associé, d'une imagerie cérébrale et d'une ponction lombaire (7).

Les signes radiologiques à rechercher par **TDM-thoracique injectée** sont : opacités alvéolaires, infiltrats ou nodules aspécifiques, "halo sign" (foyer d'infarctus périlésionnel), puis à une phase plus tardive : un "air-crescent sign" (cavitation avec croissant gazeux périphérique) (5, 6).



Patient avec diagnostic API
Imagerie au diagnostic (à droite) puis à J10 du traitement antifongique (à gauche)

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques chez des patients immunodéprimés. Les critères diagnostiques de EORTC/MSGERC (2019) permettent d'établir 3 tableaux diagnostiques :

- Aspergillose invasive **prouvée** : Présence d'*Aspergillus spp*. sur prélèvement histopathologique/cytopathologique/examen direct d'une biopsie avec signe d'invasion tissulaire ou culture d'*Aspergillus spp* sur site normalement stérile.
- Aspergillose invasive **probable** : Présence d'au moins un signe clinico-radiologique évocateur, et d'un argument microbiologique (examen direct positif/culture positive sur prélèvement respiratoire notamment, galactomannanes (GM) sériques et/ou LBA et/ou LCS positifs, PCR sériques et/ou LBA positives) chez des patients avec un terrain à risque.
- Aspergillose invasive **possible** : Présence d'au moins un signe clinico-radiologique évocateur chez des patients avec un terrain à risque.

Les galactomannanes sont des polysaccharides retrouvés spécifiquement dans la paroi d'*Aspergillus spp*.

Le bilan d'extension d'une AI comportera : TDM-thoracique injectée, TDM sinus et imagerie cérébrale (idéalement une IRM).

Traitement

L'indication de traitement est justifiée pour les aspergilloses invasives prouvées et probables et sera discutée pour les aspergilloses invasives possibles selon le contexte clinique.

Le traitement des API repose en 1ère intention sur le Voriconazole 6mg/kg à J1 puis 4 mg/kg (à privilégier dans les formes sévères) ou Isavuconazole 200mg/12h pendant 48h puis 200mg/jour. Il faut prélever un dosage sérique du Voriconazole à J3-J4 et à J3 pour l'Isavuconazole. Attention le Voriconazole est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450.

Prophylaxie et monitoring

La prophylaxie primaire concerne les LAM et SMD éligibles aux traitements intensifs et aux agents hypométhylants tel que l'azacitidine. Elle repose sur l'utilisation de posaconazole (AI) ou isavuconazole (BII). Elle n'est pas recommandée de manière systématique dans les LAL du fait des interactions médicamenteuses avec la vincristine. Le traitement reste le voriconazole (AI) ou isavuconazole (1, 8, 9).

Un screening bi-hebdomadaire par GM sérique chez les patients à risque très élevé (induction LAM/LAL, allogreffe) (grade A I). Il est recommandé d'ajouter une PCR sérique ou LBA si les GM sont négatifs en cas de suspicion clinique (grade B II).

Mucormycose

Le pathogène

La mucormycose est une infection fongique causée par des champignons filamenteux non septés de l'ordre des Mucorales avec, Rhizopus, Mucor et Lichtheimia représentant plus de 90 % des genres (10). La morbi-mortalité de cette infection est importante avec des taux de mortalité à 90 jours d'environ 56-59 % pour la mucormycose pulmonaire (11, 12).

L'inhalation de sporangiospores environnementaux (sols, céréales, moisissures) est à l'origine de mucormycose pulmonaire associée ou non à une atteinte des sinus et/ou une mucormycose sino-cérébrale, qui sont les deux manifestations les plus couramment rencontrées chez les patients d'onco-hématologie. L'infection aux Mucorales est à l'origine d'une angioinvasion locale avec des phénomènes de thrombose vasculaire puis d'ischémie et nécrose des tissus, voire d'une dissémination hématogène.

Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence de la mucormycose est en ascension depuis environ 20 ans en particulier chez les patients allogreffés, les patients transplantés d'organes solides et les patients diabétiques (13). La neutropénie prolongée, la corticothérapie (14) et la GvH contribuent au risque de mucormycose (15).

Présentation clinico-radiologique

Aucun signe clinique ou radiologique n'est spécifique. Concernant la mucormycose pulmonaire, A. Coste et al. ont enregistré 114 cas entre 2008 et 2019 en France, et ont pu décrire les signes cliniques et radiologiques avec une comparaison des formes cliniques selon la présence ou non d'une neutropénie au diagnostic (12) :

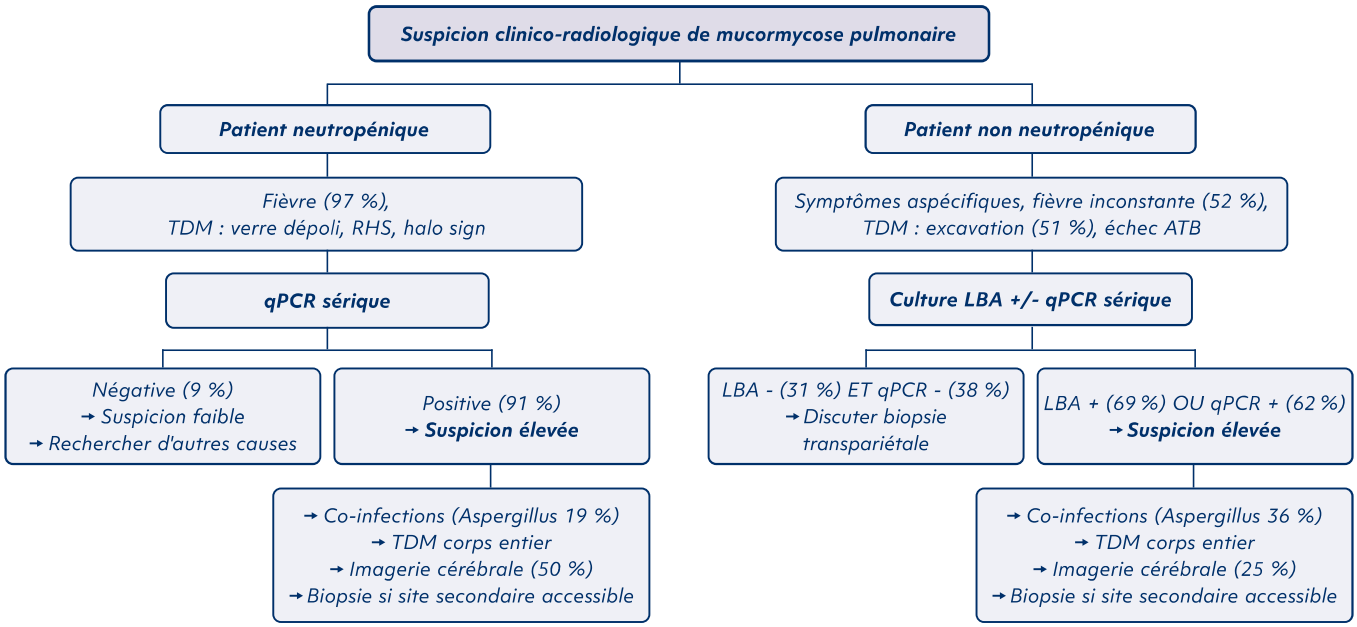
- Les **signes cliniques** évocateurs de la MP : fièvre (80 %), toux (51 %), dyspnée (58 %), douleur thoracique (25 %), hémoptysie (15 %), invasion de la paroi thoracique (16 %), atteinte des sinus associée (13 %).
- Les **signes radiologiques** évocateurs de la MP : atteinte pulmonaire bilatérale (63 %), lésion unique (26 %), masse (42 %) et/ou nodule (33 %) et/ou condensation (58 %), verre dépoli (65 %), cavité (23 %), "halo sign" (24 %) ou "halo sign inversé" (26 %), épanchement pleural (52 %).

Dans la cohorte de A. Coste et al., chez le patient neutropénique la fièvre est présente dans 97 % (vs 52 % chez le non-neutropénique P < 0.01) et la mucormycose disséminée (notamment cérébrale dans 44 % des cas) est plus fréquente (50 % vs 25 % ; P < 0.01) (12).

Diagnostic

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments. Selon les critères diagnostiques de **EORTC/MSGERC** (2019) :

- Mucormycose **prouvée** : Présence de champignon sur un prélèvement histopathologique/cytopathologique/examen direct d'une biopsie avec signe d'invasion tissulaire ou culture de Mucorales sur site normalement stérile.
- Mucormycose **probable** : Présence d'au moins un signe clinico-radiologique évocateur, et d'un argument microbiologique (examen direct positif/culture positive prélèvements respiratoire/sinus notamment, PCR sérique et/ou LBA positives) chez des patients avec un terrain à risque. À noter la qPCR sérique est positive dans 91 % des PM chez patient neutropénique (moins performant chez le non-neutropénique).
- Mucormycose **possible** : Présence d'au moins un signe clinico-radiologique évocateur chez des patients avec un terrain à risque.



Proposition d'un algorithme diagnostique selon présence ou non d'une neutropénie
Improving Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis, A.Coste et al. (12)

Traitement

Il associe un antifongique (Amphotéricine B liposomale à 7,5 à 10mg/kg pendant 6 à 8 semaines, avec un relais possible par Posaconazole ou Isavuconazole) et une chirurgie pour débridement des tissus nécrosés.

Les candidoses invasives

Le pathogène

Elles sont causées par des levures du genre *Candida*, des champignons opportunistes commensaux du tube digestif à l'origine de manifestations cliniques diverses allant des infections superficielles cutanées aux infections invasives disséminées.

Épidémiologie et facteurs de risque

En hématologie, les candidoses invasives représentent environ 10 à 25 % des IFI (16). *C. tropicalis* semble être l'espèce la plus fréquemment isolée (17, 18).

S. Cesaro et al. ont mesuré l'incidence d'une candidémie à J100 d'une allogreffe pour une LA chez 28542 patients greffés entre 2000 et 2012. A J100, 347 patients (1,2 %) présentaient une candidémie. Les principaux facteurs de risques sont un greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon, ICT et la GvH (19).

Présentation clinico-radiologique

Elle se traduit souvent par une fièvre prolongée malgré antibiothérapie à large spectre. En revanche, cela ne doit pas motiver une escalade thérapeutique vers un antifongique en probabiliste devant une fièvre persistante sous antibiothérapie large spectre.

La candidémie motive la réalisation d'un fond d'œil et d'une échographie cardiaque. Les hémocultures doivent être répétées et les cathéters profonds doivent être retirés.

Dans les formes invasives, la documentation peut être réalisée sur une aspiration, une biopsie ou un drainage. En cas de suspicion de forme invasive, un scanner TAP voire TEP scanner doit être réalisé.

Traitement

Le traitement initial probabiliste repose sur une échinocandine, ou l'amphotéricine B liposomale en cas d'atteinte oculaire ou du système nerveux central (20). Le traitement sera ensuite adapté selon l'espèce identifiée et l'antifongigramme.

Concernant la candidémie, en l'absence de localisation secondaire ou complication, la durée de traitement est de 14 jours à compter de la négativation des hémocultures.

Prévention et monitoring

Si le posaconazole reste la prévention de choix pour les inductions des LAM et SMD, le fluconazole est recommandé pour les allogreffes et devrait être débuté au moment du conditionnement jusqu'à J75 (20).

Conclusion

Le diagnostic d'infection fongique invasive est difficile et repose sur des faisceaux d'argument clinico-biologiques et est grevé d'une morbi-mortalité importante.
Bien que les patients présentant des SMD/LA éligibles à des traitements intensifs et les allogreffés représentent la population la plus vulnérable, l'émergence des anticorps bispécifiques et des CAR-T cells impose une vigilance particulière en cas d'ICAHT.



Messages clés

Pathologies myéloïdes

- LAM : L'isavuconazole peut être utilisé en cas de contre-indication au posaconazole dans les LAM traitées par chimiothérapie intensive. La prophylaxie anti-fongique primaire sera maintenue pendant la consolidation.
- SMD : Une prophylaxie primaire par posaconazole est indiquée lors des quatre premiers cycles d'azacytidine dans les SMD de haut risque. Elle n'est pas nécessaire pour les SMD de bas risque sous EPO ou luspartercept.
- SMP : Pas de prophylaxie antifongique dans les SMP traités par ITK ou inhibiteur de JAK.

Pathologies lymphoïdes

- LAL : Aucune recommandation claire. Problématique de l'interaction avec le CYP3A4 qui métabolise la vincristine.
- LLC : Pas de recommandation claire, à discuter chez patients réfractaires sous IBTK.
- Lymphome : Pas de recommandation.
- Myélome multiple : Pas de recommandation, y compris pour les patients traités par anticorps bispécifques et CAR-T cells.

Références

1. Pagano L, Maschmeyer G, Lamoth F, Blennow O, Xhaard A, Spadea M, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia. 9 avr 2025;
2. Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. Med Mal Infect. mars 2014;44(3):89-101.
3. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. nov 2014;21(6):459-65.
4. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). Haematologica. févr 2015;100(2):284-92.
5. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 sept 2020;71(6):1367-76.
6. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2012;186(1):56-64.
7. Serris A, Benzakoun J, Danion F, Porcher R, Sonneville R, Wolff M, et al. Cerebral aspergillosis in the era of new antifungals: The CEREALS national cohort study Nationwide CEREbral Aspergillosis Lesional study (CEREALS). J Infect. févr 2022;84(2):227-36.
8. Letailleur V, Jullien M, Garnier A, Peterlin P, Vantyghem S, Fourmont AM, et al. Posaconazole versus fluconazole as primary antifungal prophylaxis for patients at high risk of invasive fungal infections receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 16 avr 2025;
9. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mai 2018;24 Suppl 1:e1-38.
10. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1254919.
11. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. févr 2012;54 Suppl 1:S35-43.
12. Coste A, Conrad A, Porcher R, Poirée S, Peterlin P, Defrance C, et al. Improving Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis: Leads From a Contemporary National Study of 114 Cases. Chest. nov 2023;164(5):1097-107.
13. Abdulkader RS, Mohan M, Saravanakumar D, Ponnaiah M, Bhatnagar T, Devika S, et al. Survival and quality-of-life in mucormycosis: a multicentric ambispective cohort study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 12 juin 2025;S1198-743X(25)00286-1.
14. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. janv 2019;25(1):26-34.
15. Zagaliotis P, Walsh TJ. Recognizing the Early Risk-Based Clinical Manifestations of Mucormycosis: Cornerstones for Improved Survival and Therapeutic Outcomes. J Fungi. juill 2025;11(7):507.
16. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2009;48(3):265-73.
17. Said AM, Afridi F, Redell MS, Vrana C, O'Farrell C, Scheurer ME, et al. Invasive Candidiasis in Pediatric Hematologic Malignancy: Increased Risk of Dissemination With Candida tropicalis. Pediatr Infect Dis J. 1 janv 2025;44(1):58-63.
18. Vargas-Espíndola LA, Cuervo-Maldonado SI, Enciso-Olivera JL, Gómez-Rincón JC, Jiménez-Cetina L, Sánchez-Pedraza R, et al. Fungemia in Hospitalized Adult Patients with Hematological Malignancies: Epidemiology and Risk Factors. J Fungi Basel Switz. 24 mars 2023;9(4):400.
19. Cesaro S, Tridello G, Blijlevens N, Ljungman P, Craddock C, Michallet M, et al. Incidence, Risk Factors, and Long-term Outcome of Acute Leukemia Patients With Early Candidemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Study by the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of European Society for Blood and Marrow Transplantation. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2018;67(4):564-72.
20. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SCA, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet Infect Dis. mai 2025;25(5):e280-93.

L'ASSOCIATION ANTICORPS BISPÉCIFIQUES ET CHIMIOTHÉRAPIE EN SECONDE LIGNE DE TRAITEMENT DU LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES



Arthur COSTE
Interne en Hématologie
AP-HP Pitié Salpêtrière
& CHU de Reims

Articles présentés

Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954.

Brody JD, Jørgensen J, Belada D et al. Epcoritamab plus GemOx in transplant-ineligible relapsed/refractory DLBCL: results from the EPCORE NHL-2 trial. Blood. 2025 Apr 10;145(15):1621-1631.

Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) sont la forme la plus fréquente de lymphome non hodgkinien de l'adulte. Dans 40 % des cas la maladie sera réfractaire ou rechutera rapidement après le traitement de première ligne basé sur l'immunochimiothérapie par Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et corticoïdes (R-CHOP). Près de 60 % des patients ne répondront également pas à la chimiothérapie de sauvetage de seconde ligne et nécessiteront une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches. Le pronostic dans ces cas et chez des patients inéligibles à une intensification thérapeutique reste mauvais [1]. La thérapie cellulaire par CAR-T cells est devenue un standard de traitement en seconde ligne chez ces patients réfractaires ou en rechute. Cependant, la disponibilité de ce traitement innovant n'est pas identique partout dans le monde. Le Glofitamab et l'Epcoritamab sont des anticorps bispécifiques CD20x-CD3 engageant les lymphocytes T (BiTEs). Ils sont indiqués en traitement des LBDGC après au moins 2 lignes thérapeutiques.

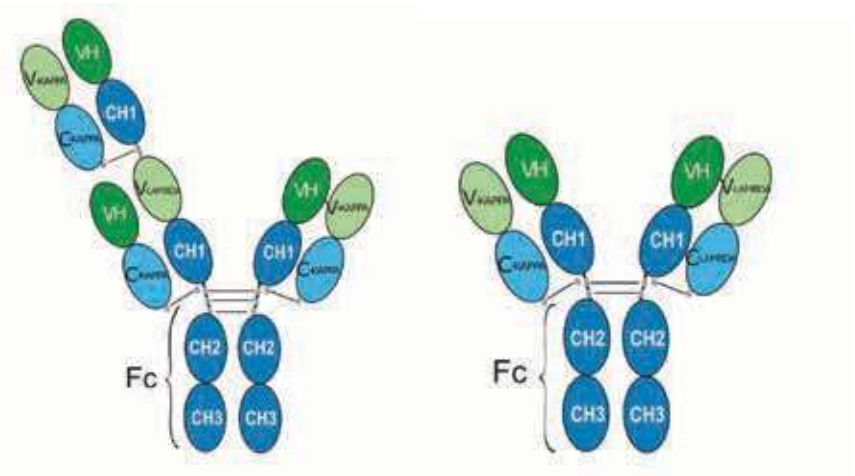


Figure 1. Schéma structurel du Glofitamab et de l'Epcoritamab
(Source https://www.medchemexpress.com/)

Les résultats de l'étude internationale de phase III, STARGLO, randomisée et en ouvert, ont récemment été publiés dans le Lancet. Ils présentent l'assignation en 2:1 de l'utilisation du Glofitamab en comparaison au Rituximab associé à de la chimiothérapie par Gemcitabine et Oxaliplatine (GemOx) largement utilisée pour des patients avec un LBDGC en rechute ou réfractaire. Les patients avec des lymphomes indolents transformés, les lymphomes doubles ou triples mutés (MYC, BCL2 ou BCL6) ou de haut grade étaient exclus de l'étude. Les patients devaient être inéligibles à une intensification thérapeutique avec autogreffe.

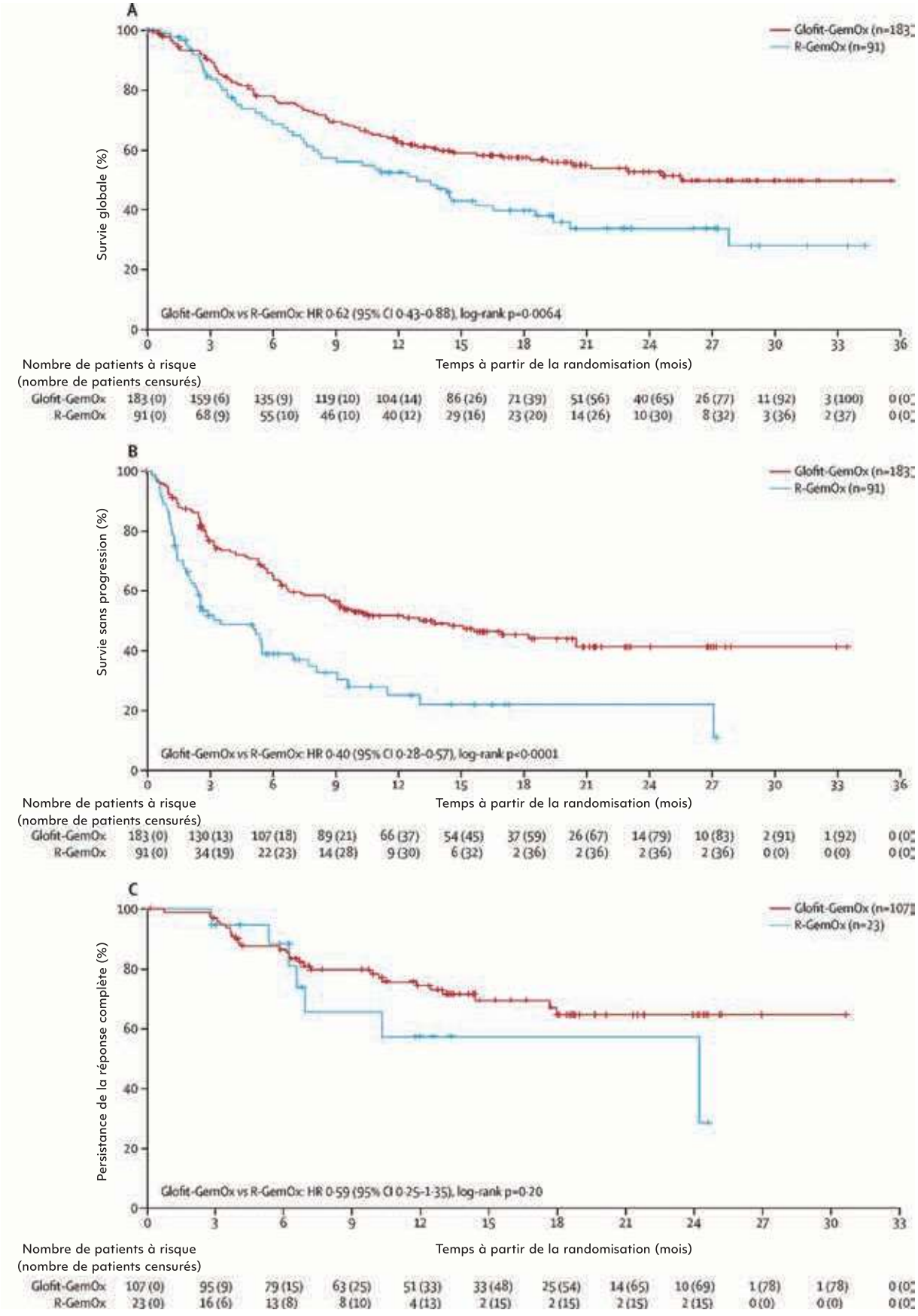


Figure 2. Courbes de survie globale, de survie sans progression et de durée de la réponse globale de l'étude STARGLO
Adapté de Abramson JS. et al. Lancet. 2024

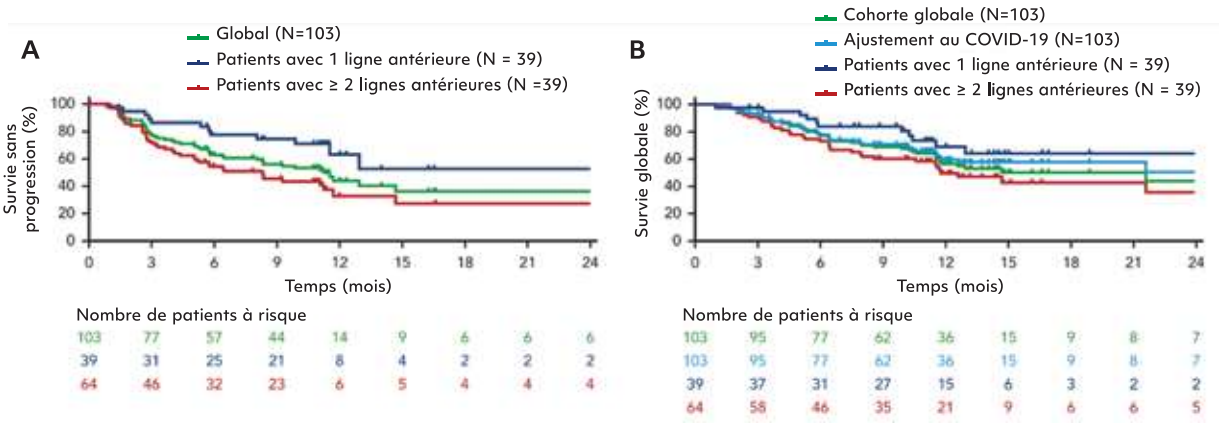


Figure 3. Courbes de survie sans progression (A) et de survie globale (B) de l'étude EPCORE
Adapté de Brody JD. et al. Blood. 2025

L'étude a été réalisée en ouvert avec stratification sur le nombre de lignes antérieures (1 vs >1). La chimiothérapie par GemOx contenait 1000 mg/m² de Gemcitabine et 100 mg/m² d'Oxaliplatine administrée à J2 du cycle 1 puis à J1 des 7 cycles suivants. Le Rituximab à 375 mg/m² était administré au J1 des 8 cycles et le Glofitamab a été administré pour 12 cycles.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale (SG). La survie sans progression (SSP), le taux de réponse complète (TRC) et la durée de réponse complète (DRC) ont été évalués comme critères secondaires. Un nombre minimal de 270 patients a été calculé pour fournir une puissance de 80 % pour détecter une différence de survie globale médiane de 7,3 mois soit une réduction du risque de 40 %.

Entre février 2021 et mars 2023, 274 patients ont été randomisés dans 62 hôpitaux de 13 pays dont 183 dans le bras Glo-GemOx et 91 dans le bras R-GemOx. Les caractéristiques des patients, notamment démographiques, étaient similaires entre les deux groupes. La majorité des patients étaient de stade III ou IV, non bulky et de phénotype non-CG. Ils avaient reçu le plus souvent une seule ligne de traitement préalable, un nombre minoritaire (<10 %) de patients avaient reçu un traitement par CAR-T cells ou intensification thérapeutique avec autogreffe. La majorité des patients étaient réfractaires à toutes les lignes précédentes, notamment aux anticorps anti-CD20. Cent six patients du bras Glo-GemOx et 65 patients du bras R- GemOx ont arrêté le traitement dont 41 et 38 respectivement dans les deux groupes pour progression de la maladie.

Après un suivi médian de 11,3 mois la SG était de non atteinte ([13.8-NA]) dans le bras Glo-GemOx contre 9,0 [7,3-14,4] mois dans le groupe R-GemOx soit un HR à 0,59 ([0,4-0,89], p=0.011) en faveur du Glofitamab. La SSP était de 3,3 [2,5-5,6] mois dans le bras R-GemOx contre 12,1 [6,8-18,3] mois dans le bras Glo-GemOx. Ces résultats ont été confirmés dans une mise à jour de l'étude après un suivi médian de 20,7 mois toujours très favorable au Glo-GemOx en SG : HR=0,62 [0,43-0,88] et en SSP : HR=0,4 [0,28-0,57].

La totalité des patients du bras Glo-GemOx et 96 % des patients du bras R-GemOx ont eu au moins un effet secondaire dont 54 % et 17 % respectivement un effet secondaire grave avec 78 % et 41 % de grade > 3 et 27 % et 13 % qui ont entraîné une interruption thérapeutique. Le syndrome de relargage cytokinique (SRC) a eu lieu chez 44 % des patients du bras Glo-GemOx dont la majorité de grade I, avec 4 patients (2 %) présentant un CRS de grade III. Une toxicité neurologique a été observée chez 2 % des patients du bras Glo-GemOx concomitamment résolutif avec le SRC. Le SARS-CoV-2 était la cause principale d'infection chez 18 % des patients du bras Glo-GemOx ayant entraîné le décès chez 7 patients et 9 % dans le bras R-GemOx sans décès rapporté.

En somme, l'association Glo-GemOx présente une efficacité significative chez des patients réfractaires ou en rechute à une première ligne de traitement et inéligible à une intensification. Cependant, l'exclusion de patients avec double ou triple hit de l'étude limite un peu sa généralisation. Il serait intéressant de comparer directement les bispécifiques avec les CAR-T cells avec un suivi prolongé dans cette indication.

Une étude similaire avec un autre anticorps bispécifique a également été réalisée au cours de la même période témoignant d'un intérêt pour cette association. L'étude multicentrique de phase I/II EPCORE a inclus 103 patients entre janvier 2021 et décembre 2023. Les patients présentaient les mêmes critères d'inclusion que dans STARGLO et ont été traités par l'association Epcoritamab et GemOx. Ils devaient être inéligibles à l'intensification thérapeutique avec autogreffe, ou pouvaient être double ou triple hits, ou être des lymphomes folliculaires de grade III. Cependant, la médiane d'âge des patients inclus était de 72 ans dans EPCORE contre 68 ans dans l'essai STARGLO, avec 35 % de patients âgés de plus de 75 ans. Les patients inclus dans EPCORE avaient une médiane de 2 lignes de traitement antérieurs contre 1 dans STARGLO. Le critère de jugement principal était la réponse globale évaluée selon les critères de Lugano.

Après un suivi médian de 13,2 mois, 61 % des patients avaient obtenu une réponse complète avec une SSP dans ce groupe de 26,7 [11,7-NA] mois contre 11,2 [9-14,7] mois dans la population globale de l'étude. La médiane de survie globale était de 21,6 mois dans la population globale et non atteinte dans la population en réponse complète.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient la toxicité hématologique, les infections et le SRC avec notamment 73 % de thrombopénies, 65 % de neutropénies et 59 % d'anémie dont la majorité des cytopénies de grade III ou plus, 72 % d'infections dont 30 % de grade III ou plus et 52 % de SRC dont 1 % de grade III ou plus. La toxicité neurologique des bispécifiques a été rapportée chez 3 patients, résolutive et entraînant un arrêt de traitement chez un patient avec une forme sévère de grade III. Un arrêt du traitement pour toxicité a eu lieu chez 36 patients dont 30 pour toxicité sévère. Les infections à SARS-CoV-2 ont concerné 30 patients (29 %) dont 11 avec des formes sévères.

	Glo-GemOx (STARGLO)	Epco-GemOx (EPCORE)
Phase	III	I/II
Bras comparateur	R-GemOx	Aucun
Durée du cycle	21 jours	28 jours
Durée du traitement	12 cycles	Jusqu'à progression ou toxicité
Voie d'administration des BiTEs	Intraveineuse	Sous cutanée
Escalade de dose	2,5 mg à J8 15 mg à J15	0,16 mg à J1 0,8 mg à J8
Dose finale	30 mg	48 mg
Schéma d'administration	Escalade hebdomadaire puis à J1 des cycles 2 à 12	Hebdomadaire cycles 1-3 puis bimensuel cycles 4 à 9 puis mensuel au-delà
Doses du GemOx	Gemcitabine 1000 mg/m² IV Oxaliplatine 100 mg/m² IV	

Table 1 : Comparaison des caractéristiques des essais STARGLO et EPCORE

En somme, les résultats d'EPCORE sont similaires à ceux de STARGLO mais ils s'intéressent à une population plus complexe avec des patients plus âgés, plus traités notamment par CAR-T cells (28 % contre 7 %) et avec des maladies de haut risque. On regrettera cependant l'absence d'un bras comparateur et une étude de phase III serait donc intéressante avec idéalement une comparaison à une thérapie similaire.

En conclusion, ces deux études sont les premières à évaluer l'utilisation conjointe des anticorps bispécifiques en association avec la chimiothérapie dans les LBDGC en rechute ou réfractaire (***Table 1***). Elles tendent à montrer un intérêt notable tant en efficacité avec des rémissions durables et un bon taux de réponse, qu'en toxicité qui reste acceptable chez des patients de haut risque, âgés et non éligibles à une intensification thérapeutique avec autogreffe. Cependant avec l'émergence des CAR-T cells et leur positionnement en seconde ligne, une comparaison directe pourrait avoir son sens pour bien positionner et séquencer les traitements dans l'arsenal thérapeutique.

Référence

1. Pennings, E.R.A., Durmaz, M., Visser, O. et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. Blood Cancer J. 14, 3 (2024). https://doi.org/10.1038/s41408-023-00970-z

QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS D'UN MYÉLOME MULTIPLE ET TRAITÉ INTENSIVEMENT PAR LA COMBINAISON « D-VRD »

Article présenté

Silbermann et al, Health-Related Quality of Life in Transplant-Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone : Patient Reported Outcomes from GRIFFIN (American Journal of Heamatology, 2024)



Clément DAGORN

Interne en Hématologie clinique au CHU de Nantes

Introduction

L'étude de phase 2 GRIFFIN, publiée en 2020 dans le journal Blood, a permis de montrer la supériorité du traitement intensif des myélomes multiples nouvellement diagnostiqués par l'association de quatre molécules « DVRd » : le Bortézomib (Velcade®), le Lénalidomide (Revlimid®), la Dexaméthasone avec l'ajout d'un anticorps anti-CD38 (le Daratumumab) en intraveineux. Ce traitement a par la suite confirmé sa supériorité dans l'étude de phase 3 PERSEUS avec cette fois-ci le Daratumumab administré par voie sous-cutanée et est désormais le standard de traitement de première ligne pour les patients atteints de myélome multiple et éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Devant la preuve d'efficacité de l'ajout de Daratumumab au traitement par « VRd », la question de la tolérance pour les patients de la combinaison des quatre traitements nécessitait d'être évaluée.

Matériel et Méthodes

Le traitement par DVRd a été administré selon le schéma suivant : 4 cycles d'induction suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis de 2 cycles de consolidation et enfin 24 mois de traitement de maintenance.

Trois questionnaires différents sur la qualité de vie des patients ont été utilisés au cours de l'étude :

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item (EORTC QLQ-C30), l'EORTC QLQ Multiple Myeloma Module 20-item (EORTC QLQ-MY20), et l'EuroQol 5-dimensional (EQ-5D-5L).

L'EORTC QLQ-C30 évalue la santé globale/la qualité de vie et constitue une échelle fonctionnelle globale et différents symptômes en lien avec la maladie, l'EORTC QLQ-MY20 est un questionnaire plus spécifique du myélome et permet au patient de noter les symptômes de sa maladie, les effets secondaires du traitement et la perspective des symptômes et enfin l'EQ-5D-5L évalue la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, les douleurs/inconfort, l'anxiété et la santé globale du patient.

Ces questionnaires ont été remplis par les patients à l'initiation du traitement, au jour 1 des cycles 2, 3, 5, au jour 21 du C4, après la consolidation post-autogreffe, et aux mois 6, 12, 18 et 24 de la maintenance.

Résultats

Sur les 207 patients randomisés, le taux de compliance aux questionnaires est passé de 85 % pour le groupe DVRd et 82 % pour le groupe VRd à l'initiation du traitement à 49 % et 45 % respectivement à 24 mois de maintenance.

Dans cette étude, il est constaté que les patients décrivent une amélioration significative de leur santé globale et de leur fonctionnement physique dans le groupe DVRd par rapport au groupe VRd. La différence entre les 2 groupes, à 24 mois de maintenance du traitement, est respectivement de 61,5 % et de 47,4 % (***Tableau 1***). En ce qui concerne les symptômes douloureux les deux traitements permettent de réduire efficacement ces symptômes avec une meilleure efficacité de l'association DVRd dès la fin de la consolidation et au cours de la maintenance en comparaison au traitement par VRd.

Quant à la sensation de fatigue, les patients traités par DVRd voient leurs symptômes diminuer significativement dès le début du traitement alors que le bénéfice apparaît en post autogreffe dans le groupe VRd.

L'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D-5L évalue le meilleur état de santé estimé par le patient de façon quantitative à un instant t (plus le résultat est élevé sur 100 points, meilleur est l'état de santé estimé). Au début du traitement le score augmente avec les cycles dans les 2 groupes mais dans le groupe VRd, il présente un pic en fin de consolidation puis diminue progressivement. En comparaison, dans le groupe DVRd le score de l'échelle atteint son pic au cours de la maintenance, à 18 mois de traitement, témoignant d'un effet bénéfique prolongé du traitement DVRd sur le ressenti du patient.

Catégorie évaluée	Pourcentage de patients avec une amélioration clinique à 24 mois		Temps médian de maintien de l'amélioration	
	Groupe DVRd	Groupe VRd	Groupe DVRd	Groupe VRd
Santé globale (≥ 8 points)	61,5 %	47,4 %	**45 mois**	**14 mois**
Fonctionnement physique (≥ 10 points)	61,5 %	47,4 %	31 mois	24 mois
Douleur (≥ 10 points)	**74,4 %**	**57,9 %**	x	x
Fatigue (≥ 10 points)	71,8 %	47,4 %	24 mois	30 mois
Echelle visuelle analogique (≥ 7 points)	56,4 %	36,8 %	34 mois	32 mois

Tableau 1 : Evaluation à 24 mois de maintenance du pourcentage et du temps moyen d'amélioration dans les catégories principales du questionnaire QLQ-C30 et de l'EQ-5D-5L

Un point important de l'étude concerne le temps médian jusqu'à la première dégradation des symptômes de la maladie chez les patients qui avaient présenté une amélioration initiale, elle est 45,2 mois dans le groupe DVRd contre 14,4 mois pour le groupe VRd. Toutefois, il faut attendre environ 6 mois au dans les deux groupes pour observer une amélioration de la santé globale.

Conclusion

L'ajout d'une immunothérapie anti-CD38 avec le Daratumumab à la combinaison de traitement par VRd semble ici, en plus d'améliorer la survie sans progression des patients atteints de myélome multiple, améliorer leur qualité de vie principalement au cours de la phase de maintenance du traitement jusqu'à une médiane de près de 4 ans après l'initiation.

Une revue systématique de la littérature publiée en 2022 reprenant les différents essais randomisés entre 2014 et 2021 visait à évaluer l'effet des traitements sur la qualité de vie des patients. En première ligne, les essais CASSIOPEIA (DVTd vs VTd) et MAIA (DRd vs Rd) montrent que l'ajout de l'immunothérapie améliore la qualité de vie quel que soit l'âge notamment sur les douleurs. En rechute, les essais CASTOR (DVd vs Vd) et POLLUX (DRd vs Rd) ont montré pour le premier un effet sur la qualité de vie globale et des douleurs à partir du 8ème cycle de traitement et pour le second également une amélioration de la qualité de vie globale.

En conclusion, depuis l'introduction du Daratumumab, les nouveaux schémas thérapeutiques ont montré un bénéfice significatif tant sur le contrôle de la maladie que sur la qualité de vie rapportée par les patients, témoignant d'une efficacité et d'une tolérance remarquables.

Référence

1. Voorhees, Peter M et al. "Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial." Blood vol. 136,8 (2020): 936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
2. Sonneveld, Pieter et al. "Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma." The New England journal of medicine vol. 390,4 (2024): 301-313. doi:10.1056/NEJMoa2312054
3. Wisløff F, Eika S, Hippe E, et al. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Br J Haematol. 1996;92(3): 604-613.
4. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (theQLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. Eur J Cancer. 2007; 43(11):1670-1678.
5. Herdman, M et al. "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)." Quality of life research : an international journal of quality-of-life aspects of treatment, care and rehabilitation vol. 20,10 (2011): 1727-36. doi:10.1007/s11136-011-9903-x
6. Efficace, Fabio et al. "Patient-Reported Outcomes in Randomized Controlled Trials of Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review of Studies Published Between 2014 and 2021." Clinical lymphoma, myeloma & leukemia vol. 22,7 (2022): 442-459. doi:10.1016/j.clml.2022.01.009

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT PAR RITUXIMAB EN MONOTHÉRAPIE POUR LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES DE FAIBLE MASSE TUMORALE : SUIVI À LONG TERME D'UNE ÉTUDE DE PHASE 3 RANDOMISÉE

Article présenté

Northend M et al. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial.

Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2025;12(5):e335-e345.

Le lymphome folliculaire est l'un des lymphomes non-Hodgkiniens les plus représentés, avec un peu plus de 3000 nouveaux cas diagnostiqués en France sur l'année 2018 (1). La présentation au diagnostic est hétérogène, avec des formes asymptomatiques ou symptomatiques, localisées ou disséminées, de faible ou de forte masse. Il n'existe pas de standard de prise en charge en première ligne, car aucune approche n'a mis en évidence de bénéfice en matière de survie globale. Une association d'anticorps anti-CD20 et chimiothérapie ou de Lénalidomide est habituellement recommandée en traitement initial des formes de forte masse et des formes symptomatiques (2).

Ardesnha et al. a publié en 2014 les résultats du suivi à 4 ans d'un essai randomisé de phase 3 « Watch and Wait » évaluant une surveillance seule contre une monothérapie par Rituximab chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire disséminé, de faible masse, asymptomatique et non précédemment traité (3). Une actualisation de cette étude a été rapportée en 2025, avec un suivi à 15 ans (4). Une publication séparée a également évalué la qualité de vie des patients en fonction de la randomisation (5).

L'essai était réalisé en ouvert, avec une randomisation centralisée en 1 :1 :1 dans trois bras : surveillance active, induction par Rituximab, et induction suivie d'une maintenance par Rituximab. Le critère de jugement principal était le délai avant début d'un nouveau traitement spécifique, avec une hypothèse statistique de supériorité au seuil de 2.5 % des bras induction et induction + maintenance par rapport à la surveillance. Le nombre de patients initialement calculé était de 600. Du fait de difficultés de recrutement, le bras induction seule a été fermé précocement. Un nouveau calcul d'effectif a été réalisé, prévoyant l'inclusion de 360 patients, randomisés dans les 2 bras restants.

Les patients inclus dans les bras induction et induction + maintenance ont reçu 4 perfusions intraveineuses hebdomadaires de Rituximab, suivies, pour les patients dans le groupe maintenance, de 12 perfusions de Rituximab au rythme d'une perfusion tous les 2 mois. Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans, un Performans Status à 0 ou 1, un lymphome folliculaire de grade 1, 2, ou 3A, de stade II, III ou IV, de faible masse (défini ici par un taux non élevé de LDH, l'absence d'une masse > 7 cm ou de 3 masses > 3 cm de diamètre et une rate de moins de 16 cm), asymptomatique, sans compression d'organe, et n'ayant pas reçu de traitement spécifique antérieur.



Elise BANDET

Interne en Hématologie, AP-HP

Entre 2004 et 2009, 463 patients ont été inclus dans 118 centres internationaux, dont 252 avant la modification du design de l'étude. La répartition était de 187 patients dans le bras surveillance, 84 dans le bras induction, et 192 dans le bras induction + maintenance. L'âge médian à l'inclusion était de 60 ans, avec une discrète prédominance féminine (54 %). La première publication rapportait un taux de réponse sur le scanner de réévaluation à 7 mois de 88 % et 59 % de réponses complètes dans le bras induction + maintenance, contre 12 % de régression spontanée et 6 % de régression complète dans le bras surveillance. Le délai médian avant initiation d'un nouveau traitement était de 31 mois dans le groupe surveillance et non atteint pour les patients ayant reçu du Rituximab. Aucune différence en matière de survie globale n'était identifiable, avec 28 décès (7 %) à 3 ans.

La tolérance du traitement par Rituximab était bonne, avec de rares cas d'infections (9 dont 5 de grade 3), de réactions allergiques (5 dont 3 de grade 3) et de neutropénie (4 dont 1 de grade 3 et 3 de grade 4). Aucun décès n'a été imputé au traitement.

L'actualisation avec un suivi médian à 14.7 ans confirme le bénéfice d'une introduction précoce de Rituximab en matière de délai d'initiation d'un nouveau traitement, sans pour autant montrer de bénéfice en survie globale (Figure 1). Des données étaient disponibles pour 87 % des patients en vie après la fin de l'étude initiale. Parmi les patients randomisés dans le groupe surveillance, 34 % n'avaient pas débuté de traitement à 15 ans, contre 48 % et 65 % dans les groupes induction et induction + maintenance, cette différence était significative. L'analyse portant sur les patients randomisés avant la fermeture du bras induction n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les bras induction et induction + maintenance. Les traitements ultérieurs comprenaient pour l'immense majorité des patients (95 %) un anticorps anti-CD20, le plus souvent associé à une chimiothérapie. Il n'a pas été observé de perte d'efficacité des anti-CD20 après traitement par Rituximab avec une absence de différence significative en matière de délai avant un deuxième nouveau traitement. Une transformation histologique a été observée pour 15 à 20 % des patients et la survenue de second cancer primitif pour 16 à 23 %, sans différence significative entre les groupes. La survie globale médiane n'était atteinte dans aucun groupe, avec 28 % de décès dont 48 % liés au lymphome sur l'ensemble de la cohorte.

La qualité de vie des patients a été évaluée lors des 3 premières années après la randomisation. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ni de variation significative dans le temps en termes de bien-être physique, fonctionnel ou social. L'évaluation du bien-être émotionnel à 7, 13, 25 et 37 mois de la randomisation a montré une amélioration progressive au fil du temps pour l'ensemble de la cohorte, avec une amélioration plus marquée chez les patients randomisés dans le bras induction + maintenance. Les stratégies d'évitement et une connotation péjorative des venues au centre de soin étaient plus souvent rapportées par les patients du groupe surveillance, tandis qu'un sentiment de contrôle plus important était décrit par les patients du bras induction + randomisation. Ces résultats n'étaient pas modifiés par l'exclusion des patients ayant une progression du lymphome.

Les auteurs soulignent le bénéfice d'un traitement par Rituximab en monothérapie par rapport à une stratégie de surveillance en matière de qualité de vie des patients, de délai avant un nouveau traitement, de possibilité d'épargne de chimiothérapie, et ce, avec peu de toxicité liée au traitement et sans perte d'efficacité sur les lignes ultérieures. Le bénéfice d'une maintenance par Rituximab dans ce contexte n'a pas pu être établi du fait de la modification du schéma de l'étude en cours d'inclusion. L'absence de bénéfice en matière de survie globale et de risque de transformation histologique malgré le suivi prolongé et le fait qu'un tier des patients inclus dans le groupe surveillance n'a reçu aucun traitement à 15 ans confirme cependant la faisabilité d'une surveillance seule au diagnostic pour les lymphomes folliculaires de faible masse. La prise en compte des souhaits du patient, et du risque d'anxiété induite par une annonce diagnostic de maladie cancéreuse non suivie de traitement, reste primordiale.

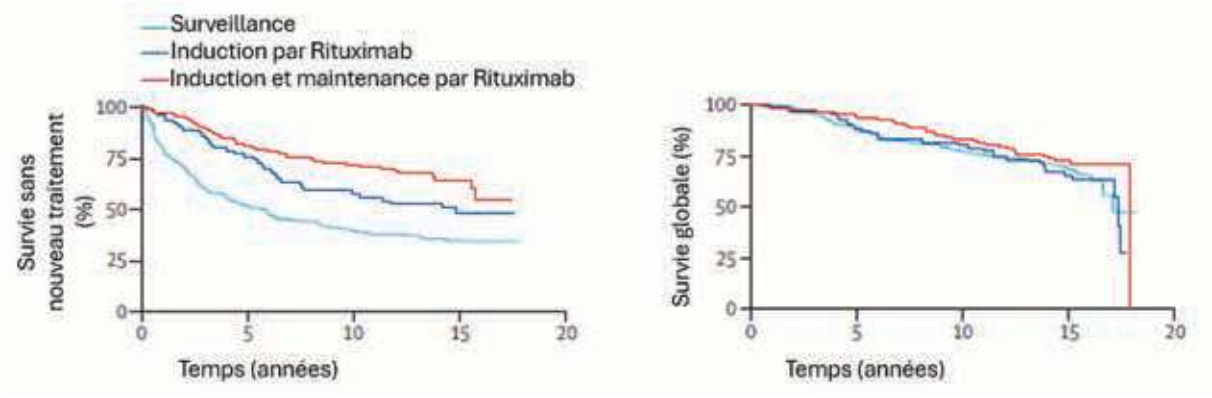


Figure 1. Survie sans nouveau traitement et survie globale en fonction du bras de randomisation
Adapté de Northend M. et al. Lancet, 2025.

Référence

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
2. Salles, G. How do I sequence therapy for follicular lymphoma? Hematology 2020, 287–294 (2020).
3. Ardeshna, K. M. et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 15, 424–435 (2014).
4. Northend, M. et al. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology 12, e335–e345 (2025).
5. Marzolini, M. A. V. et al. Quality of life in advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma treated with rituximab shows significant improvement compared with watchful-waiting. British Journal of Haematology 876–886 (2025).

ACTIVATION PHARMACOLOGIQUE DE STING : UNE STRATÉGIE DE RESTAURATION DE L'APOPTOSE MITOCHONDRIALE DANS LES HÉMOPATHIES *TP53*-ALTÉRÉES

Article commenté

Diepstraten ST et al. Putting the STING back into BH3-mimetic drugs for TP53-mutant blood cancers. Cancer Cell. 2024;42(5):850–868.



Jules HIGUÉ

Interne en Hématologie
au CHU de Toulouse
Actuellement en Master 2 au
Walter and Eliza Hall Institute of
Medical Research, Peter McCallum
Cancer Center de Melbourne

Introduction

Les altérations de *TP53*, souvent associées à un caryotype complexe, sont retrouvées dans un large spectre de pathologies hématologiques, incluant les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), les syndromes myélodysplasiques (SMD) et certains lymphomes T/NK notamment, et sont caractérisés par l'association à un pronostic défavorable et à une résistance aux thérapies conventionnelles.

En parallèle, les BH3-mimétiques, notamment le venetoclax, ont révolutionné le traitement de certaines hémopathies, en particulier chez les patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) âgés ou inéligibles à la chimiothérapie intensive (1). En ciblant les protéines anti-apoptotiques BCL-2, ces molécules permettent la libération de protéines pro-apoptotiques telles que BAX, BAK, et induisent alors une perméabilisation mitochondriale externe (MOMP) et la mort cellulaire. Leurs mécanismes d'action sont supposés être p53-indépendants, ce qui laissait espérer une efficacité conservée dans les tumeurs *TP53*-altérées. Cependant, les observations cliniques et précliniques ont montré que leur efficacité était réduite chez les patients *TP53*-mutés, suggérant que ces agents nécessitent une activation secondaire de p53 pour produire une réponse apoptotique complète. Face à la résistance liée aux altérations de la voie p53, l'identification de nouvelles vulnérabilités thérapeutiques représente un enjeu majeur (2).

La voie cGAS-STING, initialement décrite comme une sentinelle de l'ADN cytosolique, joue un rôle central dans la réponse immunitaire innée. Son activation déclenche une production d'interférons de type I et de cytokines pro-inflammatoires, via la phosphorylation du facteur de transcription IRF3. Si son rôle en immuno-oncologie a été bien documenté dans les tumeurs solides, en particulier pour améliorer la réponse aux inhibiteurs de checkpoints (3, 4), son implication directe dans l'induction d'une apoptose tumorale autonome reste peu explorée.

C'est dans ce contexte que s'inscrit l'étude de Diepstraten et al. (5), qui propose une nouvelle approche pour surmonter la résistance aux BH3-mimétiques dans les hémopathies *TP53*-mutées. Les auteurs partent de l'hypothèse que l'activation pharmacologique de STING, en déclenchant une réponse transcriptionnelle via IRF3, pourrait restaurer l'induction des effecteurs pro-apoptotiques BH3-only (NOXA, PUMA, BIM) et permettre une re-sensibilisation des cellules TP53-déficientes aux BH3-mimétiques.

Résultats et Discussion

Les auteurs ont dans un premier temps montré que les mécanismes apoptotiques induits par les BH3-mimétiques - venetoclax et S63845 (inhibiteur de MCL-1) - est suivie d'une activation transcriptionnelle de p53 induisant plusieurs effecteurs pro-apoptotiques BH3-only, en particulier NOXA, PUMA et BIM ce qui renforce le signal pro-apoptotique initial et fonctionne alors comme une boucle d'intensification de l'apoptose. Ce résultat clarifie un point controversé dans la littérature : bien que le mécanisme d'action des BH3-mimétiques soit en théorie p53-indépendant, leur efficacité in vivo dépend bien de cette amplification transcriptionnelle secondaire, et plus précisément, c'est l'activation de la MOMP qui serait responsable de l'ampliation via p53.

Cela a été confirmé dans un second temps dans des lignées humaines et des modèles murins de lymphome T/NK inactivés pour *TP53* par édition CRISPR-Cas9, avec l'observation de la perte de l'activation transcriptionnelle des gènes BH3-only en présence de BH3 mimétiques, et in fine la réduction de la létalité cellulaire

Dans un deuxième temps, les auteurs ont montré que la MOMP induite par les BH3-mimétiques provoque la libération d'ADN mitochondrial dans le cytosol qui va activer la voie cGAS-STING. Cette activation conduit à la phosphorylation de l'IRF3, un facteur de transcription capable d'induire l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la réponse à l'ADN cytosolique, mais aussi dans l'apoptose.

Fait important, les diverses expériences de mort cellulaire montrent que l'effet de p53 reste le même dans les lignées STING KO,

De plus, dans des cellules *TP53*-KO, l'activation de STING par des agonistes pharmacologiques (ADU-S100, diABZI, MSA-2) permet une induction partielle mais reproductible de NOXA, PUMA et BIM via IRF3, aboutissant in fine au déclen-

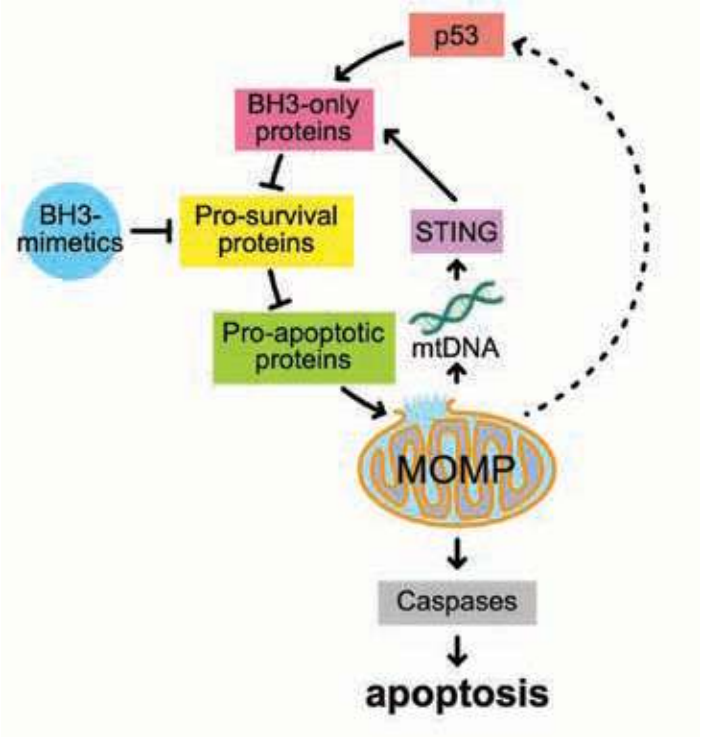


Figure 1. Schéma simplifié de l'implication de la voie SITNG dans l'apoptose.
Adapté de Diepstraten et al. Cancer Cell. 2024

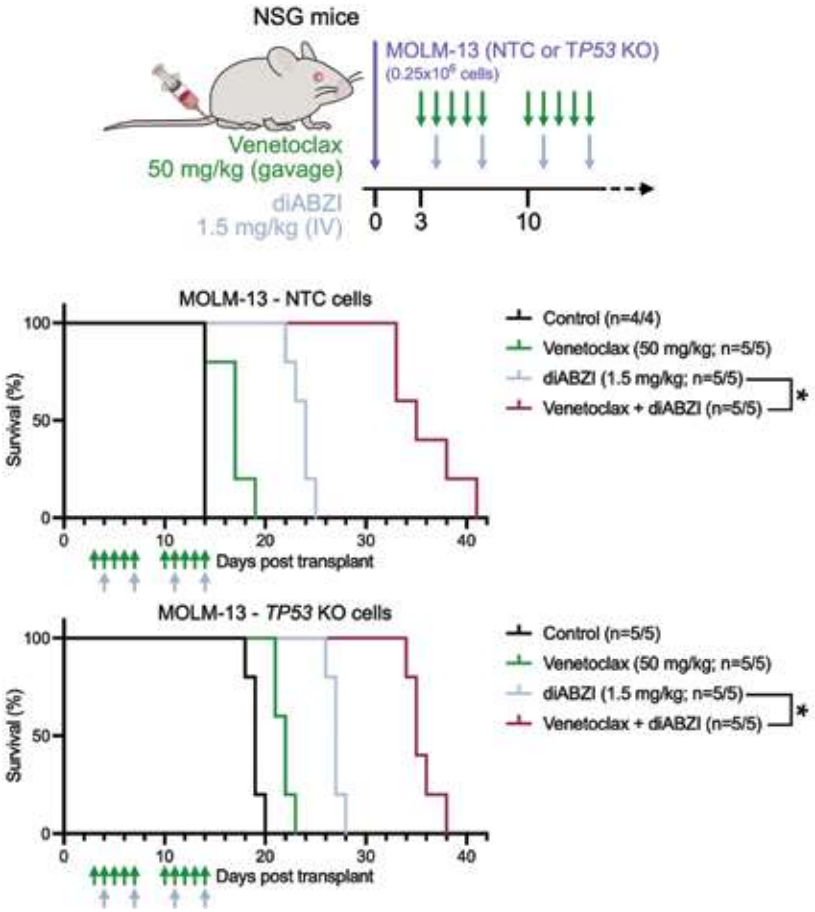


Figure 2. Survie globale chez des souris TP53 WT ou KO transplantées avec lignées de LAM traitées par Venetoclax, diABZI, ou combinaison
Adapté de Diepstraten et al. Cancer Cell. 2024

chement de l'apoptose et à la mort cellulaire, soulignant l'indépendance de la voie STING par rapport à p53 dans sa contribution à l'apoptose.

Enfin, les auteurs ont voulu explorer la combinaison des BH3-mimétiques avec les agonistes de STING. Dans les lignées TP53-KO, la combinaison d'un BH3-mimétique et d'un agoniste STING (diABZI) induit une perte de viabilité bien supérieure à celle obtenue avec chaque agent seul. Un point important est que l'effet des agonistes STING requière un haut niveau d'expression de STING comme c'est le cas dans les lymphomes T/NK extra-nodal ou dans les LAM, mais pas dans les lymphomes B par exemple. Cette stratégie combinatoire a finalement été validée in vivo sur des souris transplantées avec lignées de lymphome T/NL extra-nodal, et avec des lignées de LAM (MOLM-13, Figure 2), ainsi qu'avec des modèles de xénogreffes dérivés de patients.

Conclusion

Cette étude propose un changement de paradigme dans la compréhension de l'action des BH3-mimétiques. Loin d'agir uniquement comme inhibiteurs directs de BCL-2 ou MCL-1, ces molécules induisent, dans les cellules *TP53*-sauvages, une réponse transcriptionnelle secondaire dépendante de p53, qui amplifie le signal apoptotique via l'induction des effecteurs BH3-only. Les auteurs démontrent que cette dépendance à p53 peut être contournée par une activation pharmacologique de la voie STING. En déclenchant la phosphorylation d'IRF3, cette activation induit une expression suffisante de NOXA, PUMA et BIM pour restaurer une apoptose complète. Cette reprogrammation transcriptionnelle pro-apoptotique permet de rétablir la sensibilité des cellules *TP53*-KO aux BH3-mimétiques, aussi bien in vitro que dans des modèles murins greffés. Le modèle est transposable à des lignées humaines de lymphome NK/T et de LAM ce qui soutient une possible pertinence clinique. Ces résultats ouvrent la voie à des stratégies combinées, fondées non pas sur la génétique mais sur la restauration fonctionnelle des circuits apoptotiques, ce qui pourrait concerner un spectre large d'hémopathies *TP53*-mutées. La faisabilité clinique de cette approche dépendra d'une part développement de formulations systémiques bien tolérées des agonistes STING, aujourd'hui encore en phase précoce. L'expression hétérogène de STING dans les hémopathies, son impact sur le microenvironnement médullaire et les risques d'inflammation systémique restent également à explorer, même si des confirmations in vivo ont pu être réalisées sur des souris immunocompétentes dans ce travail, sans alerte notable de réaction immunitaire. D'autre part, le seul BH3 mimétique aujourd'hui approuvé reste le vénétoclax. Les inhibiteurs de MCL-1 et de BCL-XL notamment n'ont pour l'instant pas d'autorisation de mise sur le marché faute d'une toxicité notable **(6, 7)** ce qui rend pour l'instant très hypothétique leur association avec un inhibiteur de STING.

Néanmoins, cette étude s'inscrit dans un courant plus large de repositionnement des agonistes STING comme agents antitumoraux directs. Des essais cliniques dans les tumeurs solides, notamment en combinaison avec des immunothérapies (ex. NCT03172936, NCT03956680), ont déjà montré la faisabilité et les limites de cette approche. Une application dans les hémopathies *TP53*-mutées pourrait constituer une nouvelle voie de traitement à explorer.

Référence

1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971.
2. Shah MV, Arber DA, Hiwase DK. TP53 -Mutated Myeloid Neoplasms: 2024 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. Am J Hematol. 2025;100(Suppl 4):88-115. doi:10.1002/ajh.27655.
3. Corrales L, Glickman LH, McWhirter SM, et al. Direct Activation of STING in the Tumor Microenvironment Leads to Potent and Systemic Tumor Regression and Immunity. Cell Rep. 2015;11(7):1018-1030. doi:10.1016/j.celrep.2015.04.031.
4. Sivick KE, Desbien AL, Glickman LH, et al. Magnitude of Therapeutic STING Activation Determines CD8+ T Cell-Mediated Anti-tumor Immunity. Cell Rep. 2018;25(11):3074-3085.e5. doi:10.1016/j.celrep.2018.11.047.
5. Diepstraten ST, Yuan Y, La Marca JE, et al. Putting the STING back into BH3-mimetic drugs for TP53-mutant blood cancers. Cancer Cell. 2024;42(5):850-868.e9. doi:10.1016/j.ccell.2024.04.004.
6. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. J Clin Oncol. 2012;30(5):488-496. doi:10.1200/JCO.2011.34.7898.
7. Wei AH, Roberts AW, Spencer A, et al. Targeting MCL-1 in hematologic malignancies: Rationale and progress. Blood Reviews. 2020;44:100672. doi:10.1016/j.blre.2020.100672.

MALADIE DE NIEMANN-PICK ET MYÉLOME : UNE ASSOCIATION RARE ET TROMPEUSE

Pierre-Edouard Debureaux[1], Olivier Lidove[2], Pierre Lemaire[3], Anne-Marie Zagdanski[4], Wladimir Mauhin[2], Agathe Grandjean[5], Stéphanie Harel[1], Alexis Talbot[1], Bertrand Arnulf[1] et Bruno Royer[1]

1 *Service d'Immuno-Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France*
2 *Service de Médecine Interne, Centre de Référence Maladies Lysosomales, Groupe Hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris, France*
3 *Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Saint Louis, Paris, France*
4 *Service d'Imagerie, Hôpital Saint Louis, Paris, France*
5 *Service de Rhumatologie, Groupe Hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris, France*



Dr Pierre-Edouard DEBUREAUX
Hématologue à l'Hôpital Saint-Louis

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 56 ans, adressée en immuno-hématologie à l'hôpital Saint Louis pour l'exploration d'un pic monoclonal.

La patiente est suivie depuis l'enfance pour une maladie de Niemann-Pick de type B. À l'âge de 10 ans par une baisse de l'activité de la sphingomyélinase acide (activité 0.18 µkat/kg protéine, donc activité résiduelle notable confirmée sur fibroblastes retrouvant un profond déficit, avec activité "in situ" sur cellules vivantes notable) et une mutation homozygote R610del du gène SMPD1 ont permis le diagnostic de Niemann-Pick de type B. La patiente a été suivie en centre de référence. Elle présente comme signes de cette pathologie chronique une hépatosplénomégalie, un syndrome interstitiel pulmonaire entraînant un trouble ventilatoire mixte, une anémie (hémoglobine 11,8 g/dL) et thrombopénie modérées (Plaquettes 100 G/L), une dyslipidémie, ainsi qu'une ostéoporose. Elle ne reçoit pas de traitement substitutif enzymatique.

Dix ans avant la consultation en hématologie, l'hémogramme montrait une hémoglobine à 12 g/dL, des plaquettes à 94 G/L, pas de pic monoclonal détecté., L'imagerie de l'époque retrouve une hépatomégalie avec une flèche à 21 cm et splénomégalie à 12,8 cm. Un an avant la consultation, un bilan systématique révèle un pic monoclonal IgA kappa dont le taux est mesuré à 9,4 g/L, sans critère CRAB (Hb 11,8 g/dL, plaq 100 G/L, créatinine 49 µmol/L), avec une hépatosplénomégalie stable. Dans les mois précédent la consultation en hématologie, le pic a augmenté jusqu'à 11,1 g/L, l'anémie s'aggrave (hémoglobine à 10,9 g/dL) et des fractures vertébrales (T10, T12) sont constatées, décrites comme ostéoporotiques.

Lors de la consultation en hématologie à 56 ans, un bilan à la recherche des critères CRAB-SLIM (1) est réalisé : calcémie corrigée à 2,44 mmol/L, créatinine 50 µmol/L, protéinurie < 0,5 g/g, anémie à 10,4 g/dL, thrombopénie stable à 90 G/L, fractures vertébrales ostéoporotiques thoraciques et lombaires, un myélogramme montrant 50 % de plasmocytes dystrophiques et des macrophages en « bleu-de-mer » (caractéristique de sa maladie de surcharge, Figure 1), un ratio chaînes légères sériques à 10, et pas de lésions rattachées au myélome à l'IRM (fractures d'allure ostéoporotique).

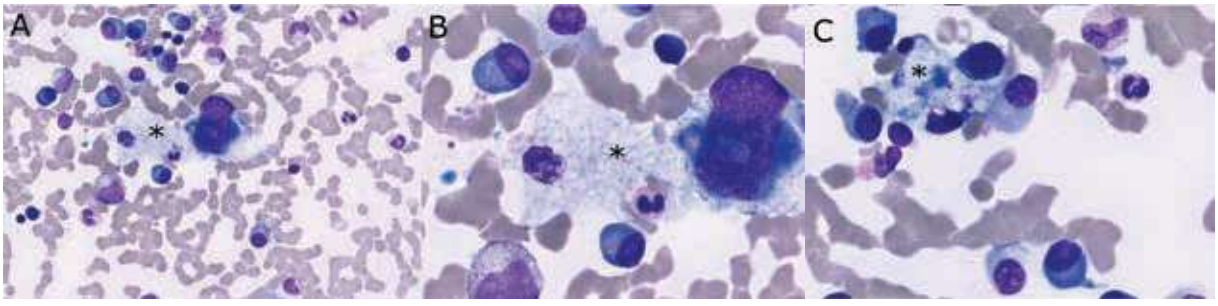


Figure 1. Cellules de Niemann-Pick et plasmocytes dystrophiques (x100), coloration MGG.
(A) Macrophages "bleu mer" (étoile), typiques de la maladie de Niemann-Pick, contenant des phospholipides, associés à une infiltration à 50 % de plasmocytes dystrophiques (petite taille, noyau excentré, cytoplasme en flammèches).
(B) Gros plan sur un macrophage "bleu mer".
(C) Macrophage "bleu mer" au contact de plusieurs plasmocytes dystrophiques.

Au total, le diagnostic de myélome asymptomatique a été retenu mais au vu de la progression de l'anémie et des lésions osseuses, un suivi rapproché associé à une relecture des imageries retrouvent une majoration de l'anémie à 9,8 g/dL et la présence de lésions focales supra-centimétrique à l'IRM associés aux fractures ostéoporotiques (Figure 2) qui ont mené à l'initiation d'un traitement. Il n'a pas été décelé de translocation t(11;14) ou de délétion 17p en FISH sur plasmocytes.

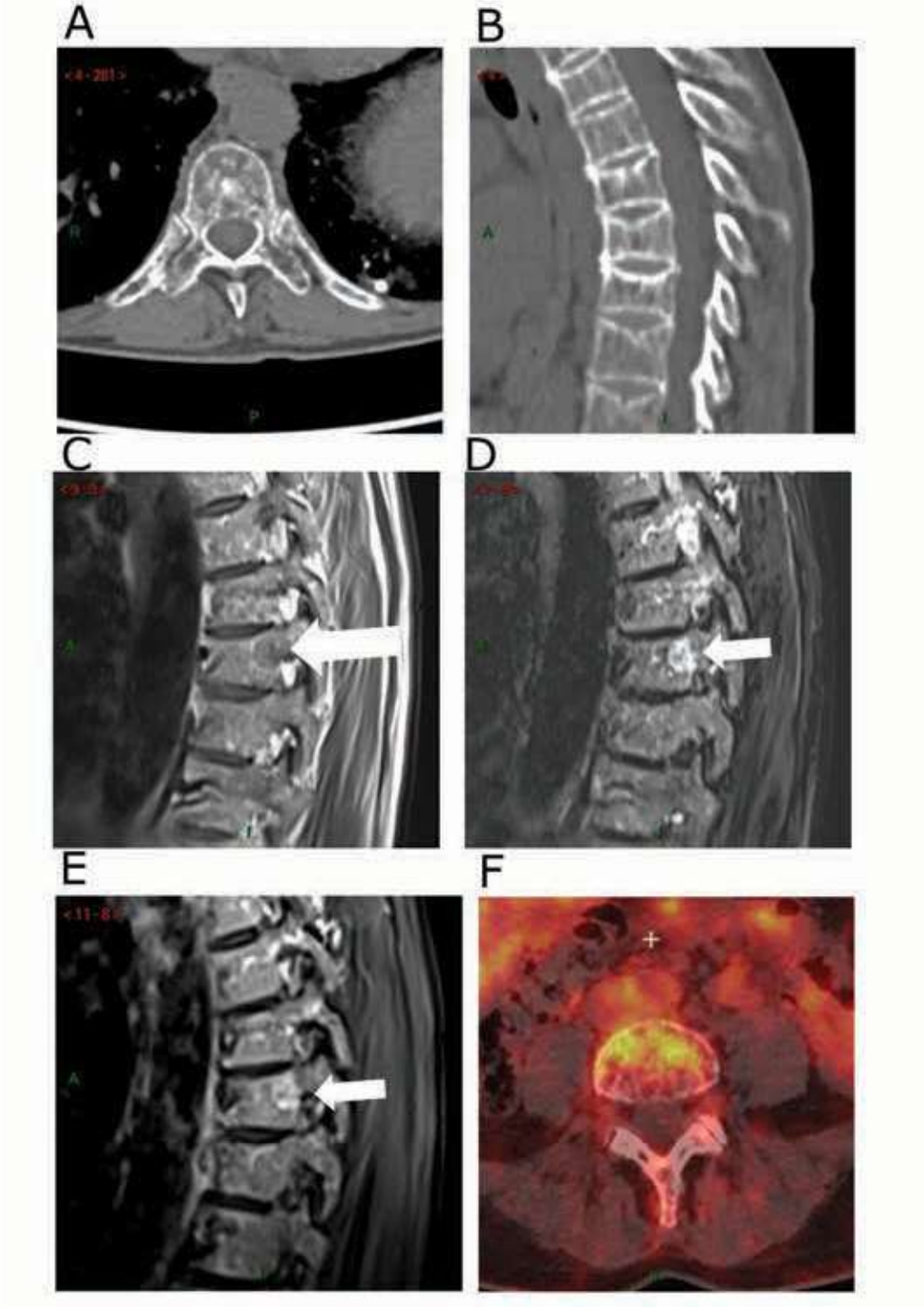


Figure 2. Bilan d'imagerie au diagnostic du myélome

(A-B) Scanner low dose non injecté du rachis thoraco-lombaire retrouvant une déminéralisation avec une trame osseuse hétérogène micro lacunaire au niveau lombaire (A) et des tassements vertébraux thoraciques (B) par insuffisance osseuse dans le cadre de l'ostéoporose. (C-E) IRM du rachis thoracique retrouvant une lésion focale de 8mm au niveau T8 (flèche) avec un hyposignal T1(C), un hypersignal après injection de gadolinium (D) et en séquence STIR (E). (F) TEP-scanner au 18-FDG retrouvant une fixation hypermétabolique avec SUV 4,6 d'une lésion du rachis lombaire.

En RCP, un traitement intensif est validé par quatre cycles de daratumumab-bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone (DVRD), suivi d'une autogreffe conditionnée par melphalan forte dose à 200 mg/m², de deux cures de consolidation DVRD, et de deux ans de maintenance par lénalidomide 5 mg en continu. Un traitement par denosumab à dose oncologique (120 mg par mois) est instauré. La tolérance de l'ensemble des traitements est bonne sans complication majeure.

Lors de la dernière consultation de suivi à 2 ans et demi du début de la prise en charge, la patiente est en rémission immunochimique persistante pour le myélome, l'électrophorèse des protéines sérique est normale, les gammaglobulines polyclonales sont mesurées à 8,7 g/L, il persiste des cytopénies modérées (hémoglobine 12,9 g/dL et plaquettes 94 G/L), la fonction rénale est stable, il n'y a pas de protéinurie détectée, et les bilan phospho-calcique et hépatique sont normaux. Il n'a pas été débuté de traitement substitutif pour la maladie de Niemann-Pick durant le traitement du myélome et elle est sous denosumab à dose rhumatologique. Lors de la dernière RCP de sa maladie de surcharge, il a été décidé de débuter prochainement un traitement de supplémentation enzymatique à la fin du traitement d'entretien du myélome.

Discussion

Le déficit en sphingomyélinase acide, également appelée maladie de Niemann-Pick, est une maladie génétique de transmission autosomique récessive rare liée à des mutations du gène SMPD1 (2). Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale (comme la maladie de Gaucher), à l'origine d'une accumulation ubiquitaire en sphingomyéline (un composant des membranes cellulaires) et d'autres lipides au cours de la vie, à l'origine de manifestations cliniques systémiques. Cette accumulation affecte principalement les cellules du système réticulo-endothélial, ce qui explique les manifestations principales, que sont l'hépatosplénomégalie et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire. Le myélogramme quand il est réalisé peut mettre en évidence une cellule caractéristique, le macrophage (précédemment dénommé histiocyte) « bleu de mer ». La patiente présente ces signes cliniques au sein de la forme viscérale de l'adulte de type B. Des douleurs osseuses et de l'ostéoporose ont été décrits chez 20 % des patients (3). Il existe un traitement substitutif pour les formes sans atteintes sévères du système nerveux (formes B et AB éligibles au traitement), l'olipudase alfa dont l'indication doit être validé en RCP spécialisée (4, 5). La première cause de décès chez les patients atteints Niemann-Pick du type B est le cancer (6).



Chez les patients suivi pour une maladie de Niemann-Pick de type B, un premier cas de myélome IgG lambda symptomatique a été rapporté par le Dr E. Portier dans la même équipe d'hématologie qui a décrit ce cas (7). Ce patient avait été initialement étiqueté maladie de Gaucher, il présentait les mêmes atteintes d'organes (hépatosplénomégalie et pulmonaire) et une infiltration plasmocytaire de 41 % associé aux macrophages « bleu de mer » (cellule non retrouvée dans la maladie de Gaucher) avec une issue favorable pour le moment. Notre patiente constitue ainsi le deuxième cas documenté en France, et il existe au moins un troisième cas documenté aux États-Unis (données personnelles). Les maladies de surcharge lysosomale, notamment Gaucher et Niemann-Pick, exposent à un risque accru de gammapathies monoclonales. Dans la maladie de Gaucher type 1, la prévalence de la phase pré-myélome qu'est la gammapathie monoclonale de signification indé-

terminée (MGUS en anglais) atteint 32 %, et le risque de myélome est particulièrement élevé par rapport à la population générale (RRx25-51) (8). Dans une série française de suivi des patients avec Niemann-Pick de type B menée par le Dr Lidove, 6 patients sur 28 présentaient une hypergammaglobulinémie dont 5 MGUS mais aucun cas de myélome n'avait été décrit à l'époque (3).

En termes de physiopathologie, une des hypothèses pour expliquer cette prévalence élevée de gammapathie dans la maladie de Gaucher serait liée à une stimulation immune des plasmocytes par l'accumulation des deux lysolipides qui générerait des anticorps dirigés contre eux (9). Le blocage de la synthèse de ces 2 lysolipides chez la souris avec un équivalent de maladie de Gaucher a limité l'apparition d'hémopathie B (10).

La même hypothèse est émise pour cette association d'une maladie de Niemann-Pick et d'un myélome multiple (pas de données physiologiques disponibles). Nous pouvons nous poser la question de l'indication d'un traitement substitutif en cas d'apparition de MGUS chez ces patients.

En présence d'un myélome multiple et des fractures ostéoporotiques, l'utilisation de dénosumab s'est imposée : les bisphosphonates sont évités en raison de l'effet inhibiteur de la sphingomyélinase (11).

Enfin, ce cas met en évidence l'importance d'une relecture experte des examens d'imagerie afin de distinguer les lésions ostéolytiques liées au myélome des modifications osseuses secondaires à la maladie de surcharge.

Bien que rare, l'association entre maladie de surcharge lysosomale et myélome justifie un dépistage systématique des anomalies monoclonales chez ces patients, notamment en cas d'antécédent de MGUS ou de signes cliniques évocateurs. Il faudra également rechercher des formes frustes de ces maladies de surcharge en cas d'hépatosplénomégalie chez des patients au diagnostic de myélome via un dosage des enzymes puis une confirmation génétique. Il faudra également à l'esprit l'hypothèse d'une amylose AL qui peut aussi donner une splénomégalie au cours du myélome (association bien plus fréquente).

Référence

1. Vincent L, Roussel M, Macro M, Karlin L, Vekemans MC, Royer B, et al. Recommandations 2024 de l'Intergroupe francophone du myélome sur la prise en charge des gammapathies monoclonales de signification indéterminée: Hématologie. 1 janv 2024;30(1):71-88.
2. Michaud M, Mauhin W, Villeneuve T, Lidove O. [Acid sphingomyelinase deficiency: A review]. Rev Med Interne. 24 mai 2025;S0248-8663(25)00506-5.
3. Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, Lavigne C, Durieu I, Mazodier K, et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. Rev Médecine Interne. mai 2017;38(5):291-9.
4. Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. août 2021;23(8):1543-50.
5. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. Genet Med. juill 2022;24(7):1425-36.
6. Mauhin W, Guffon N, Vanier MT, Froissart R, Cano A, Douillard C, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study. Orphanet J Rare Dis. 5 août 2024;19(1):289.
7. Portier E, Talbot A, Nguyen Y, Royer B, Pettazzoni M, Ben Salah I, et al. Multiple myeloma occurring in a case of Niemann-Pick disease Type B: A pathophysiological link? Br J Haematol [Internet]. mai 2022 [cité 11 juin 2025];197(4). Disponible sur : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18050
8. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. Br J Haematol. juin 2013;161(6):832-42.
9. Nair S, Sng J, Boddupalli CS, Seckinger A, Chesi M, Fulciniti M, et al. Antigen-mediated regulation in monoclonal gammopathies and myeloma. JCI Insight [Internet]. 19 avr 2018 [cité 11 juin 2025];3(8). Disponible sur : https://insight.jci.org/articles/view/98259
10. Pavlova EV, Archer J, Wang S, Dekker N, Aerts JM, Karlsson S, et al. Inhibition of UDP-glucosylceramide synthase in mice prevents Gaucher disease-associated B-cell malignancy. J Pathol. janv 2015;235(1):113-24.
11. Roth AG, Drescher D, Yang Y, Redmer S, Uhlig S, Arenz C. Potent and Selective Inhibition of Acid Sphingomyelinase by Bisphosphonates. Angew Chem Int Ed. 2009;48(41):7560-3.

ANNONCES DE RECRUTEMENT



HAUTS-DE-FRANCE

LE CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES RECRUTE UN(E) HÉMATOLOGUE !

DESCRIPTION DU POSTE

Le service d'hématologie, au sein du pôle cancérologie et spécialités médicales, comporte un secteur d'hospitalisation conventionnelle de **12 lits (dont 6 lits en secteur protégé) et un secteur hôpital de jour.**

Prise en charge de l'ensemble des pathologies hématologiques : myélome, lymphome, leucémie aiguë sujet jeune et sujet âgé, intensification par autogreffes.

Il n'y a pas d'activité d'allogreffe (orientation au CHRU de Lille).

Accès à toutes les spécialités médico-chirurgicales sur site dont neurochirurgien, mal. infectieuses, unité de soins palliatifs, centre d'évaluation de traitement de la douleur, une équipe mobile de soins de support et d'oncogériatrie.

ENVIRONNEMENT

Plateau technique d'imagerie comprenant : IRM, scanner, 2 TEP et un service de radiologie interventionnelle pour biopsie radio-guidée et cimentoplastie.

L'équipe médicale est composée de **3 PH hématologues, 2 assistants, un interne, un FFI, des externes.** L'activité de consultation a lieu dans un secteur dédié (1 à 2 par semaine). Astreinte opérationnelle, pas de garde sur place. RCP hebdomadaire, possibilité de participer aux RCP du CHRU de Lille.

Le centre participe à des essais cliniques de phase II et III dans le cadre de groupes coopératifs (ALFA, LYSA, IFM) et dans le cadre d'essais industriels. Une URC est présente dans l'établissement facilitant l'ouverture et la coordination des essais.

CONTACT

Dr Sabine TRICOT, Cheffe de service : tricot-s@ch-valenciennes.fr

LES HÔPITAUX PRIVÉS RENNAIS VIVALTO SANTÉ CESSON-SÉVIGNÉ

REJOIGNEZ NOUS !

RECHERCHE **MÉDECIN HÉMATOLOGUE**

salarié, à temps partiel (80 %).

L'établissement propose un très large panel d'activités et de services aux patients du diagnostic à la thérapeutique.
La force de l'établissement réside dans la présence de toutes les spécialités chirurgicales & médicales et sur un plateau technique complet (biologie, médicale et imagerie).

207 Lits et Places — **135** Praticiens — **356** Salariés — **16** Salles de bloc opératoire



LES SÉJOURS

- 36 991 séjours :
  - dont 21 200 chirurgicaux,
  - 8 000 médicaux,
  - 7 600 séances de chimiothérapies.
- 26 098 passages aux Urgences.
- Taux de chirurgie ambulatoire : 73 %.

LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE

Le service d'hématologie est actuellement composé de 4 médecins libéraux et se structure en 3 unités :

- Hôpital de jour.
- Hospitalisation conventionnelle.
- Unité de Surveillance Continue.

L'équipe a un staff interne hebdomadaire et une RCP commune avec le CHU de Rennes.
Un nouveau bâtiment ouvrira en 2026 pour accompagner la montée en capacité du service.
Une attachée de recherche clinique est dédiée à l'hématologie et une équipe de 4 secrétaires s'occupe de la prise de tous les rendez-vous nécessaires.

LE PLATEAU TECHNIQUE

- Bloc opératoire : 16 salles, 2 salles de réveil, 21 médecins anesthésistes.
- Unité de stérilisation.
- Pharmacie à usage intérieure.
- Imagerie conventionnelle & en coupe (1 scanner, 2 IRM).
- 2 USC (hématologie et chirurgie).



CONDITIONS D'EXERCICE

- Mutuelle entreprise.
- Formations métier.
- Participation aux astreintes uniquement avec l'équipe libérale d'hématologie déjà en place (1/5 semaines) mais pas d'astreinte de semaine ni de garde aux urgences.

21 Postes de chimio — **13** Lits d'hospitalisation — **6** Lits d'USC Hématologie — **8413** Chimio/an

CONTACTS
Anne-Sophie QUIGUER,
Directrice générale
asquiguer@vivalto-sante.com
06 82 03 77 25

Violaine DONCKER, Médecin hématologue
secretariat.hematomed@gmail.com
02 23 21 05 50

POSTE DE MÉDECIN SALARIÉ OU LIBÉRAL OU ACTIVITÉ MIXTE

à temps plein ou partiel.

Équipe médicale de 27 médecins et 120 collaborateurs ; radiothérapeutes, oncologues, hématologues, médecins nucléaires, médecins généralistes, nutritionnistes, gériatre et oncogénétique ; 3 IPA.

L'équipe d'hématologie prend en charge : lymphomes, myélomes, myelodysplasies, NMP, leucémie myéloïde chronique, leucémies aiguës non intensifiées, LLC, hémopathies non malignes type cytopénies auto immunes.

Nombre de lits d'hospitalisation : 34 lits d'hospitalisation conventionnelle mixte (oncologie, hématologie, soins palliatifs) 6 lits d'hospitalisation de semaine, HDJ d'environ 50 passages par jour, plateau de consultation, médecine nucléaire avec scintigraphie et Pet-scanner, radiothérapie, oncogénétique et déploiement du programme Interception, activité physique adapté, prestataire SOL à domicile.

Plateau de biologie au laboratoire privé, et biologie moléculaire laboratoire CERBA, en cours de transfert pour le site local. Plateau technique de biologie au CHU pour les analyses spécifiques et BOM. Centre d'anatomopathologie privé.

RCP locale, et RCP spécifique à la demande auprès du service d'hémato du CHU.

Les CarTcell et les intensification/allogreffe sont réalisées au CHU par l'équipe d'hématologie.

Recherche clinique avec 4 ARCS et 50 essais cliniques toutes spécialités confondues en cours. Partenariat avec le CHU pour la recherche clinique. Implication dans les groupes coopérateurs FIM, GFM, IFM, LYSA, FiLMC , FILO, hematogreen.

L'activité d'hématologie se localise à la clinique Sainte-Anne à Strasbourg qui comprend également des services de médecine polyvalente, médecine interne, néphrologie, urgences, gynécologie maternité, chirurgie, cardiologie ambulatoire, anesthésie, radiologie et PMA.

La radiologie interventionnelle se fait en partenariat privilégié avec un centre dédié.

Strasbourg fait partie des 12 grandes métropoles françaises, capitale européenne, réputée pour son patrimoine, sa qualité de vie, sa culture, dans un cadre naturel splendide comprenant le massif vosgien et la forêt noire.

Merci d'adresser votre candidature au Dr Youssef TAZI par mail à **ytazi@solcrr.org**

LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE ET THÉRAPIE CELLULAIRE DU CHU DE LIMOGES RECHERCHE **UN HÉMATOLOGUE** pour renforcer son équipe.



Activité principale : Prise en charge des maladies myéloïdes (leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, suivi des patients allogreffés).
Expertise souhaitée : Soins intensifs d'hématologie, prescription de chimiothérapies intensives, conditionnements d'allogreffe, gestion des complications aiguës.
Environnement de pointe : Allogreffe, autogreffe, CAR-T cells, recherche clinique (phase I à III), centre de référence amylose AL.
Une équipe dynamique et multidisciplinaire vous attend pour une activité riche et variée au sein d'un service en plein développement.
Un environnement hospitalier stimulant et une qualité de vie exceptionnelle au cœur du Limousin - une région où il fait bon vivre et exercer la médecine !

Intéressé(e) ? Rejoignez-nous !
pedro.prata@chu-limoges.fr
mohamed.touati@chu-limoges.fr
05 55 05 80 39