



Images: Prof. A. Tichelli, Jeanne Mantel; compilation: Prof. M. Duchosal

Activités de clinique et laboratoire en hématologie.

## Highlight: Hématologie

# Développements récents en hématologie, Partie 2

L'hématologie est une spécialité en plein développement, tant du côté du laboratoire que dans la prise en charge clinique des patientes et patients. Cet article, en deux parties<sup>1</sup>, rassemble une série de résumés focalisés sur les développements récents de la spécialité.

Prof. Dr méd. Michel André Duchosal<sup>a</sup>; Prof. Dr méd. Lorenzo Alberio<sup>a</sup>; Prof. Dr méd. Anne Angelillo-Scherrer<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Caroline Arber<sup>c,d</sup>; Prof. Dr méd. Stefan Balabanov<sup>e</sup>, PhD; PD Dr méd. Sabine Blum<sup>f</sup>; Prof. Dr méd. Steffen Böttcher<sup>e</sup>; Prof. Dr méd. Andreas Buser<sup>g</sup>; Dr méd. Anne Cairoli<sup>f</sup>; Prof. Dr méd. Yves Chalandon<sup>h</sup>; Prof. Dr méd. Christoph Driessen<sup>i</sup>; PD Dr méd. Stefano Fontana<sup>j</sup>; Dr méd. Francesco Grandoni<sup>k</sup>; Dr méd. Michael Gregor<sup>k</sup>; PD Dr méd. Laura Infanti<sup>g</sup>; Dr méd. Jean-François Lambert<sup>l</sup>; Prof. Dr méd. Sara Christina Meyer<sup>b</sup>, PhD; Prof. Dr méd. Jakob Passweg<sup>m</sup>, MS; Dr sc. nat. Naomi Azur Porret<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Davide Rossi<sup>n</sup>, PhD; Prof. Dr Jacqueline Schoumans<sup>o</sup>, PhD, ErCLG; Dr méd. Rahel Schwotzer<sup>e</sup>; PD Dr méd. Jan-Dirk Studt<sup>f</sup>; Prof. Dr méd. Georg Stüssi<sup>p</sup>; PD Dr méd. Alexandre Theocharides<sup>q</sup>; Prof. Dr méd. André Tichelli<sup>m</sup>; Dr méd. Corinne Widmer<sup>q</sup>; Prof. Dr méd. Thorsten Zenz<sup>q</sup>

<sup>a</sup> Service et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne;

<sup>b</sup> Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; <sup>c</sup> Services d'hématologie et immuno-oncologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; <sup>d</sup> Ludwig Institute for Cancer Research, Lausanne; <sup>e</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; <sup>f</sup> Service d'hématologie, Département d'oncologie, CHUV, Lausanne; <sup>g</sup> Blutspendezentrum SRK beider Basel, Basel; <sup>h</sup> Service d'hématologie, Département d'oncologie, Hôpitaux universitaires Genève (HUG), Genève; <sup>i</sup> Klinik für Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; <sup>j</sup> Interregionale Blutspende SKR, Bern; <sup>k</sup> Hämatologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; <sup>l</sup> Oncologie et hématologie, Hôpital de Nyon, Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique S.A. (GHOL), Nyon; <sup>m</sup> Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel; <sup>n</sup> Hematologia, Istituto oncologico di ricerca, Università della Svizzera Italiana, Bellinzona; <sup>o</sup> Laboratoire d'oncogénomique, Laboratoire central d'hématologie, Département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne; <sup>p</sup> Clinica di ematologia, Istituto oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), e Laboratorio di ematologia, EOLAB, Istituto oncologico della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Bellinzona; <sup>q</sup> Labormedizin, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>1</sup> La Partie 1 de ce highlight est parue dans le numéro précédent du Forum Médical Suisse.

Ce highlight en hématologie a été rédigé par des hématologues provenant de la Suisse entière, et se veut refléter un travail commun de la Société Suisse d'Hématologie. Les chapitres se déclinent sur les activités et maladies principales prises en charge par les intervenantes et intervenants de la spécialité.

### Leucémies chroniques: plus de traitements ciblés pour LLC et LMC

La leucémie lymphocytaire chronique (LLC) ne nécessite généralement pas un traitement immédiat. À la progression, le traitement par immunochimiothérapie est maintenant remplacé par des traitements ciblés sur les voies de signalisation.

À la suite du succès de l'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) par ibrutinib, deux études l'ont comparé à l'acalabrutinib et au zanubrutinib de manière randomisée [1, 2]. Ces molécules inhibent plus spécifiquement la BTK et ont montré un taux de réponse plus élevé et moins d'effets secondaires cardiaques (fibrillation auriculaire et hypertension) que l'ibrutinib. L'acalabrutinib a montré une survie sans progression («progression-free survival» [PFS]) comparable à l'ibrutinib (38,4 mois) et le zanubrutinib une PFS plus longue que l'ibrutinib (hazard ratio = 0,65,  $p = 0,0024$ ). Actuellement, il n'y a pas d'étude comparant ces traitements continus avec la combinaison d'inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2 («B-cell lymphoma 2»), vénétoclax, et l'obinutuzumab, utilisés pendant douze mois seulement [3].

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie hématopoïétique associée à la présence de la fusion génique BCR-ABL. Un traitement immédiat par inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) BCR-ABL est nécessaire. Plusieurs TKI sont disponibles (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib) et permettent dans la plupart des cas d'obtenir une réponse complète profonde. En cas de rechute ou de résistance, deux molécules sont disponibles, le ponatinib, le seul TKI efficace sur la mutation de résistance T315I et l'asciminib, qui cible BCR-ABL différemment des autres TKI, avec moins d'effets secondaires cardiovasculaires [4].

### Lymphomes

Malheureusement, 20–30% des patientes et patients rechutent après une rémission complète d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et 10–15% sont réfractaires au traitement de première ligne. Le pronostic de ces patientes et patients est particulièrement défavorable. L'immunothérapie est en train de changer ce paradigme.

Les thérapies par «chimeric antigen receptor T-cell» (CART) ont démontré des réponses durables chez les patientes et patients atteints

de DLBCL (cf. Partie 1 de cet article). Cependant, certaines personnes sont inéligibles au traitement de CART ou rechutent après CART. Les anticorps bispécifiques, liant deux antigènes différents CD20 et CD3, et mettant en contact les lymphocytes T avec les cellules lymphomateuses B sont les options futures des plus intéressantes. Certains anticorps bispécifiques ont démontré pour dans le DLBCL en rechute ou réfractaire, y compris après CART, une durée médiane de réponse de 7,6 mois et de 22,8 mois pour les patientes et patients en réponse complète. D'ultérieures études sont toutefois nécessaires pour évaluer la séquence optimale de ces traitements dans le DLBCL.

Les lymphomes B indolents, en particulier le lymphome folliculaire (LF), ont une survie qui peut atteindre des décennies. Malheureusement, certaines patientes et patients, ont une réponse au traitement de première ligne de courte durée (rechute dans les 24 mois) ou présentent une transformation histologique, avec un risque de mortalité beaucoup plus précoce. La thérapie cellulaire par CART et les anticorps bispécifiques pourraient une nouvelle fois, modifier ce paradigme. Les études ont démontré que la thérapie cellulaire par CART après deux lignes, permet d'obtenir des taux de réponses globales et de réponses complètes («overall response rate» [ORR] et «complete response» [CR]) impressionnants.

Les anticorps bispécifiques sont également une alternative thérapeutique enthousiasmante dans le lymphome B de bas grade en rechute et ont été étudiés chez les patientes et patients atteints de LF ayant reçu au moins deux lignes. Ces traitements ont montré un taux de rémission complète 60% et une durée médiane de réponse de 22,8 mois. Les études en cours examinent l'efficacité des anticorps bispécifiques en première ligne en combinaison avec de la chimiothérapie ou la lénalidomide, un agent immunomodulateur.

En résumé, le traitement du lymphome entre dans une nouvelle ère de ciblage immunitaire hautement efficace basé sur la thérapie cellulaire (CART) et les anticorps bispécifiques.

### Progrès majeurs dans le MM grâce aux approches immunothérapeutiques

Dans le traitement de première ligne du myélome multiple (MM), le traitement d'induction, la chimiothérapie à haute dose et le traitement d'entretien restent toujours l'approche standard. L'ajout d'un anticorps anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) à une triple induction avec un immunomodulateur ([IMiD]; lénalidomide, thalidomide) permet de prolonger la survie statistique et d'atteindre des durées de survie sans progression («progression-free survival» [PFS]) >6 ans. Dans un peu plus de 2/3 des cas,

les rémissions présentent une négativité sur le plan moléculaire (maladie résiduelle minime négative), dont certaines pourraient être des rémissions à long terme. Chez les patientes et patients âgés sans possibilité de chimiothérapie à haute dose, l'association lénalidomide/dexaméthasone avec des anticorps anti-CD38 permet d'obtenir une réponse thérapeutique dans environ 90% des cas, une PFS moyenne >5 ans et un avantage de survie statistique, avec une bonne tolérance.

En situation de maladie avancée, une nouvelle population de patientes et patients se dessine: celles et ceux dont la maladie progresse après exposition aux trois principales classes de médicaments, à savoir anticorps anti-CD38, IMiD, inhibiteur du protéasome («triple-class exposed»). Les traitements existant jusqu'alors permettaient d'obtenir un taux de réponse de 30–40% et une PFS de quatre mois dans cette population. La disponibilité d'anticorps bispécifiques et de cellules CAR-T marque ici une nouvelle ère dans le traitement du myélome, avec des taux de réponse de 60–100% et une PFS >1–2 ans, et ces substances représentent donc le nouveau standard pour le traitement du MM réfractaire aux trois classes de médicaments.

Pour le traitement de l'amylose AL (à chaînes légères), l'association de daratumumab, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (taux de réponse hématologique 78,5%; taux de réponse des organes: cœur 41,5%, rein 53% à six mois) est autorisée en Suisse.

### Néoplasies myéloprolifératives

Les options thérapeutiques pour les néoplasies myéloprolifératives (NMP) ont connu des développements notables au cours des dernières années. Les technologies modernes de séquençage ont permis de mieux comprendre la pathogenèse moléculaire. Cela a permis de développer des approches thérapeutiques ciblées. Ainsi, le ruxolitinib, un inhibiteur de Janus kinase (JAK) 1/2, inhibe l'activation de la voie de signalisation JAK2, qui joue un rôle central dans les NMP. Le ruxolitinib réduit la charge symptomatique et la splénomégalie, mais n'a pas d'effet modificateur de la maladie substantiel. Dans les cas de NMP avancées, les cytopénies limitent en outre son utilisation. Des développements sont en cours pour remédier à ces limitations:

- Une association avec l'interféron-alpha pégylé a été évaluée dans l'étude RUXOPEG. Elle permet une réduction du clone de NMP JAK2 muté et a un potentiel de modification de la maladie.
- Les inhibiteurs de JAK2 momélotinib et pacritinib, qui sont sur le point d'être autorisés, inhibent également le régulateur de l'hepcidine ACVR1 et améliorent l'anémie

## Highlight

dans les NMP avancées. Le pacritinib présente aussi un profil favorable en cas de thrombopénie, ce qui offre une possibilité de traitement par inhibiteur de JAK en cas de NMP avancée/cytopenie [5, 6].

- Une percée a été réalisée en 2022 avec le développement d'un anticorps monoclonal dirigé contre la calréticuline mutée, le deuxième oncogène le plus fréquent dans les NMP. Cette immunothérapie induit une réduction du clone de NMP. Des preuves d'un effet modificateur de la maladie issues d'études cliniques sont attendues avec impatience.

Des options thérapeutiques ciblées majeures pour les NMP ont ainsi fait leur entrée dans la pratique clinique. Il sera intéressant de voir comment ces concepts thérapeutiques prometteurs vont se développer dans les années à venir.

### Nouveautés dans la LMA, la LLA et le SMD

Dans le cas du syndrome myélodysplasique (SMD), la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été adaptée, les différents sous-types étant davantage classifiés en fonction des aberrations génétiques. Le luspatercept a été autorisé pour le traitement du SMD avec mutation SF3B1, qui s'accompagne de sidéroblastes en couronne. Le problème principal est l'anémie, qui nécessite souvent des transfusions intensives. L'administration de luspatercept, qui agit comme un activateur de maturation des érythrocytes en interférant avec les protéines de la superfamille du TGF- $\beta$ , peut permettre de se passer de transfusions chez un pourcentage élevé de ces patientes et patients [7].

Pour les personnes âgées atteintes d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée, qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive, les options thérapeutiques étaient jusqu'à présent très limitées. Grâce à l'association d'agents hypométhylants (décitabine ou azacytidine) avec l'inhibiteur de BCL2 vénétoclax, nous disposons désormais pour la première fois d'un traitement généralement bien toléré, pouvant être administré en ambulatoire, qui s'accompagne d'une nette amélioration de la survie globale et permet, dans certaines circonstances, une allogreffe de cellules souches de consolidation à visée curative [8].

L'introduction de protocoles thérapeutiques d'inspiration pédiatrique a permis d'améliorer considérablement les résultats chez les patientes et patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). L'ajout d'une immunothérapie par blinatumomab («bispecific T cell engager» [BiTE]<sup>®</sup>), anti-CD19 et -CD3) et inotuzumab ozogamicine (anti-CD22 associé à une chimiothérapie de type calichéamicine) notamment

pour les leucémies lymphoblastiques aiguës à cellules B (B-LLA) Philadelphie-négatives et -positives a révolutionné ces protocoles et permet d'obtenir des taux de survie >80% en association avec la chimiothérapie classique ou en monothérapie [9].

### Correspondance

Prof. Dr méd. Michel André Duchosal  
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie  
Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie  
Centre hospitalier universitaire vaudois  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
michel.duchosal[at]chuv.ch

### Disclosure statement

MAD: Research Consortium Grant (à l'attention de l'institution) de la European Commission for Research and Innovation, subventions pour la participation à des congrès (à l'attention de l'institution) de Sanofi, AstraZeneca et Gilead. CAB: Subventions de recherche (à l'attention de l'institution) de la Recherche suisse contre le cancer, du Fonds national suisse, de la Fondation ISREC, de la Fondation pour la lutte contre le cancer, de la Fondation Leenaards, de la Fondation Helmut Horten et de la Fondation Emma Muschamp; droits de licence/licences de Immatrics (à l'attention de l'ancienne institution et à titre personnel); honoraires de consultant (à l'attention de l'institution et à titre personnel) de Gilead, Janssen et BMS; honoraires de conférencier de Gilead (à l'attention de l'institution et à titre personnel); subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) de Gilead, Janssen et BMS; divers brevets / demandes de brevet (US Patent 20170335290A1, European Patent EP 3212774A4; US patent application, number 62/473679; US provisional patent application, number 62/659971). YC: Honoraires de conférencier (à l'attention de l'institution) de Jazz, Incyte, Pfizer; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) de MSD, Roche, Gilead, Amgen, Incyte, AbbVie, Janssen, AstraZeneca, Jazz et Sanofi; subventions (à l'attention de l'institution) pour la participation à des comités de surveillance et de suivi des données ou à des comités consultatifs de MSD, Novartis, Incyte, BMS, AbbVie, Roche, Jazz, Gilead, Amgen, AstraZeneca et Servier. SF: Subventions de recherche (à l'attention de l'institution) de la Fondation humanitaire CRS. FG: Subvention (à l'attention de l'institution) pour la participation à un comité consultatif (SOBI 2022). MG: Honoraires de consultant (à l'attention de l'institution) d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene et Janssen; honoraires de conférencier (à l'attention de l'institution) d'AstraZeneca; rémunération d'expertises (à l'attention de l'institution) d'AbbVie; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage (à l'attention de l'institution) d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Janssen et Roche. JFL: Subvention de recherche (à l'attention de l'institution) d'AbbVie; honoraires de consultant (à l'attention de l'institution) d'Incyte; subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage de Beigene et Janssen; subventions pour des prestations de consultant dans le cadre de comités de surveillance et de suivi des données ou de comités consultatifs d'AbbVie, Sanofi et Incyte. SCM: Subventions du Fonds national suisse (PCEFP3\_181357), de la Ligue contre le cancer des deux Bâle et de la Stiftung für Krebskranke Kinder, Regio Basiliensis (KLB-4784-02-2019), de la Foundation for the Fight against Cancer, ainsi que subvention de recherche d'AJAX Therapeutics; honoraires de consultant de Celgene/BMS, Novartis et GSK; honoraires de conférencier de Celgene/BMS, Novartis, GSK et AbbVie; subventions pour la participation à des manifestations / frais de déplacement d'AbbVie, Orpha-Swiss GmbH, Janssen et Amgen; brevets (PAT058952-

US-PSP et PAT058953-US-PSP, dépôt avec Novartis 2020); subventions pour la participation à des comités de surveillance et de suivi des données ou à des comités consultatifs de Celgene/BMS, Novartis et GSK. DR: Subventions (à l'attention de l'institution) d'AbbVie et AstraZeneca; honoraires de conférencier d'AbbVie, AstraZeneca, Beigene, BMS, Janssen, Lilly. RS: Sponsoring (à l'attention de l'institution) d'un symposium sur l'amylose de Janssen, Alnylam, AstraZeneca, Sanofi et Pfizer; subvention pour la participation au comité consultatif d'Alnylam. GS: Subvention de recherche de Novartis, honoraires de consultant de Roche et Novartis, subventions pour la participation à des manifestations / frais de voyage d'AbbVie et de Gilead. TZ: Honoraires de consultant de Abbvie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Lilly, Janssen, Novartis, Gilead, BMS; honoraires de conférencier de Abbvie, Roche, Beigene, AstraZeneca, Janssen, Novartis, Gilead, BMS. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Références

- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441–52.
- Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388:319–32.
- Fischer K, AlSawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225–36.
- Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs busutinin in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138:2031–41.
- Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2023;401:269–80.
- Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e225–e236.
- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein V, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New Engl J Med*. 2020;382(2):140–51.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2020;383(7):617–29.
- Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo M-C, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *New Engl J Med*. 2020;383(17):1613–23.



**Prof. Dr méd. Michel André Duchosal**  
Service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne