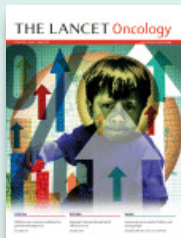


Correspondance : pierre.hirsch@sat.aphp.fr

■ Leucémie aiguë lymphoblastique : la maladie résiduelle pour guider le traitement

Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial.

■ Vora A *et al. Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):199-209.



■ Résumé de l'article

Les traitements des LAL de l'enfant et de l'adulte jeune permettent une guérison dans une grande majorité des cas, mais leur toxicité est importante à court et à moyen terme. La négativation précoce de la maladie résiduelle (MRD) évaluée en biologie moléculaire, paraît avoir un impact pronostique majeur. L'utilisation de cette MRD pour diminuer l'intensité des traitements, et ainsi réduire leur toxicité, n'avait pas été évaluée jusque-là. Dans cette étude prospective sur plus de 3000 patients, l'obtention rapide d'une réponse moléculaire complète est un des principaux facteurs pour prédire le risque de rechute (4 % chez les patients en bonne réponse, c'est-à-dire avec une négativation post induction ou avant la 11^e semaine de traitement, contre 15 % chez les autres). Par ailleurs, 521 patients avec une bonne réponse en MRD ont été randomisés pour recevoir soit une seule, soit deux cures d'intensification retardée. Après un suivi médian de 5 ans, le taux de rechute et la survie sont les mêmes dans les deux groupes. Les toxicités sont diminuées dans le groupe ayant reçu une seule cure, même si la différence n'est pas significative.

■ Dans nos pratiques

Le suivi de la MRD en biologie moléculaire (réarrangement du TCR) est évalué dans la plupart des protocoles actuels pour le traitement des LAL. L'impact pronostique d'une négativation rapide de la MRD est prépondérant dans cette étude très large, ce qui démontre l'intérêt de ce suivi. Cette étude valide également le concept d'une réduction de l'intensité des traitements en fonction de la réponse moléculaire. En effet, les patients en bonne réponse initiale ne semblent pas perdre de chance avec la diminution de l'intensité des traitements. Même si les toxicités ne sont pas significativement réduites, la preuve du principe d'une adaptation du traitement à la réponse est faite. Un pas de plus vers un traitement personnalisé pour chaque patient, en assurant, avec une moindre toxicité potentielle, une efficacité identique...

■ Hodgkin : le PET plutôt que la BOM ?

Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma.

■ El-Galaly *et al. J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4508-14.



■ Résumé de l'article

La BOM fait partie du bilan initial recommandé en cas de lymphome de Hodgkin (LH). Le Pet-TDM, qui s'est rapidement imposé comme un examen obligatoire, peut aussi renseigner sur les atteintes médullaires. Cette étude sur 454 malades évalue l'intérêt de la BOM à l'heure du PET-TDM. Sur l'ensemble des patients, la BOM ne change pas la stadification de gravité de la maladie par rapport au PET. La valeur prédictive négative du PET pour les lésions osseuses histologiques est de 99 %.

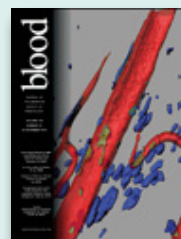
■ Dans nos pratiques

Le Pet-TDM est désormais quasiment toujours réalisé en cas de LH. Si on ne peut conseiller de se priver totalement des BOM, cette étude démontre qu'en cas d'absence de fixation osseuse au PET, les biopsies systématiques sont quasiment toujours négatives. Les BOM pourraient donc être limitées en cas de doute sur le PET. Un autre avantage du PET réside dans une évaluation globale du squelette, et non une analyse sur une zone très limitée en taille.

■ Leucémie et allogreffe : comme préserver la fertilité ?

Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells.

■ Greve T *et al. Blood.* 2012 Nov 22;120(22):4311-6.



■ Résumé de l'article

Dans de nombreux cas de LA, l'allogreffe est le seul traitement curateur. Chez les femmes jeunes, il conduit quasi constamment à une infertilité. Les prélèvements d'ovocytes au diagnostic sont peu réalisés, en raison de l'urgence et du risque de localisation ovarienne de la maladie. Dans cette étude, les ovaires ont été prélevés en RC1.

Au laboratoire, aucune trace de cellule leucémique viable n'a été retrouvée. La réimplantation à des souris ne conduit pas au développement de LA.

■ Dans nos pratiques

Il est bien sûr trop tôt pour tirer des recommandations de ce travail. Il ouvre cependant un espoir pour conserver la fertilité des patientes après allogreffe. En effet, la richesse en follicules était quasi normale, ce qui laisse envisager une possibilité théorique de grossesse après réimplantation. À noter que si les fragments d'ovaires étudiés ne contenaient pas de cellules leucémiques viables, des traces moléculaires ont pu être détectées, principale limite aux essais chez l'humain.

■ Myélome : l'intérêt du VMP confirmé avec un recul de 5 ans

Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma.

■ San Miguel *et al. J Clin Oncol.* 2013 Feb 1;31(4):448-55.



■ Résumé de l'article

L'ajout du bortezomib au Melphan Prednisone dans le traitement des sujets âgés a déjà démontré son utilité à court terme. Le bénéfice à long terme n'avait pas été rapporté. Cette étude évalue l'effet du VMP par rapport au MP après 5 ans de suivi chez 682 malades en 1^{re} ligne. La survie médiane est allongée de plus d'un an avec

le traitement par VMP. Le risque de décès est diminué de 30 % à 5 ans. Il n'est pas observé d'augmentation notable du risque de néoplasie secondaire.

■ Dans nos pratiques

Sauf dans des situations très particulières de fragilité des patients, le traitement classique par MP paraît dépassé. L'utilisation du bortezomib en 1^{re} ligne ajoute un bénéfice clair en survie, et ne paraît pas devoir être un frein pour l'efficacité des traitements de rattrapage. La comparaison directe du VMP à la combinaison MP thalidomide n'est toujours pas effectuée, et le choix entre ces 2 traitements reste à discuter.

■ Un nouveau score de risque dans les thrombocytémies

Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis).

■ Barbui *et al. Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5128-33.



■ Résumé de l'article

Le traitement des thrombocytémies essentielles (TE) doit se discuter en fonction de l'âge et des antécédents de thromboses. Plus récemment, la présence de mutation de JAK2, ou de facteurs de risque cardiovasculaires (FCV) a été démontrée avoir un impact sur le risque thrombotique. Dans

cette étude, les auteurs développent un nouveau score prenant en compte l'âge, les antécédents, les FCV et le statut de JAK2, qui permet de séparer les patients en 3 groupes de risque.

■ Dans nos pratiques

Ce nouveau score permettrait de prévoir au mieux le risque de thrombose, et donc les indications de traitement dans les TE. À cause des limites des études rétrospectives, et malgré une validation du score sur 3 larges cohortes, des études prospectives sont nécessaires pour valider ce score. En les attendant, l'existence de FCV ou la présence de mutation de JAK2 semblent devoir faire discuter plus facilement un traitement anti-agrégant y compris chez les jeunes patients sans passé thrombotique.

■ LMC : la ponatinib pour dépasser les résistances

Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias.

■ Cortes *et al. N Engl J Med.* 2012 Nov 29;367(22):2075-88.



■ Résumé de l'article

L'imatinib a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Cependant, chez une proportion importante de patients, des mutations secondaires rendent les traitements inefficaces. Parmi elles, la T315I confère une résistance croisée à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans cette étude de phase I, le

ponatinib montre une efficacité sur la maladie y compris en cas de T315I. Le principal effet secondaire rapporté est une toxicité pancréatique.

■ Dans nos pratiques

La mutation T315I restait le principal obstacle au traitement par ITK dans les pathologies Philadelphie positives, et faisait poser l'indication d'allogreffe si possible. Avec une efficacité démontrée en présence de cette mutation, et un profil de toxicité raisonnable, le ponatinib va radicalement changer la prise en charge de ces malades. Des études de phase plus avancées sont encore nécessaires, mais une des principales barrières au traitement par ITK semble avoir été franchie.

■ Maladie de Vaquez : objectif 45

Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera.

■ Marchioli R *et al. N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):22-33.



■ Résumé de l'article

Les thromboses sont une des principales complications de la maladie de Vaquez. Si le traitement permet d'en réduire le risque, la cible d'hématocrite reste mal connue. Dans cette étude randomisée sur 365 patients, un objectif inférieur à 45 % a été testé, contre un objectif entre 45 et 50 %. Le traitement pouvait comprendre des saignées ou un cytoréducteur. Malgré un faible nombre d'évènements et un recul peu important, le risque est très significativement réduit dans le groupe

moins de 45 %.

■ Dans nos pratiques

Si un objectif d'hématocrite à 45 % était déjà recommandé, cette étude est la première à démontrer la valeur réelle de ce seuil, qui permet une diminution d'un facteur 4 du nombre de thromboses. Cet objectif ne paraît pas associé à des effets secondaires particuliers, notamment à une augmentation du risque de transformation, bien que le suivi médian soit trop court pour confirmer cette donnée. Le type de traitement ne semble pas influencer le risque thrombotique.