

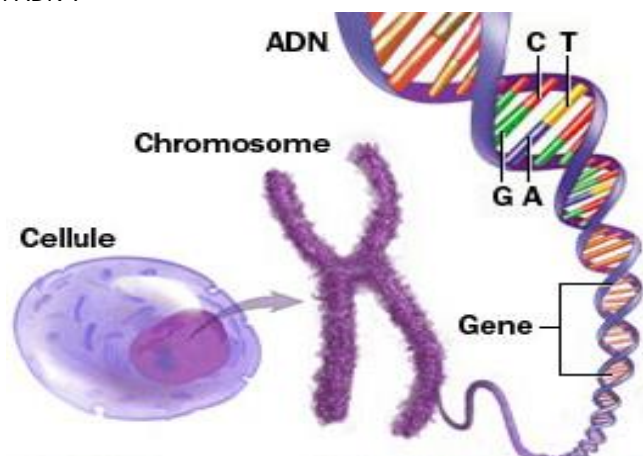


Le 24<sup>ème</sup> Congrès de l'EHA (European Hematology Association) s'est tenu du 13 au 16 juin 2019 à Amsterdam. Ce grand rassemblement scientifique et clinique propose un programme fournissant un aperçu complet de l'hématologie, à visée d'éducation et d'échange de données originales notamment sur l'innovation et les pratiques pertinentes en clinique. Ainsi des experts du monde entier sont mis en réseau. Le congrès propose également des colloques satellites, des mises à jour en hématologie et une exposition organisée par des sociétés pharmaceutiques.

Les sessions parallèles et sessions posters étaient nombreuses : à chacun sa navigation, voici celle choisie pour pouvoir couvrir au mieux les attentes des patients et proches et les nôtres à l'Association Laurette Fugain.

## I. Mieux connaître la maladie

Les connaissances croissantes sur les différentes leucémies et autres hémopathies malignes ont permis de mieux comprendre la diversité de ces pathologies et leur devenir en terme de réponse ou de résistance aux traitements. La classification de ces maladies est établie sur l'étude des critères morphologiques ou l'étude des chromosomes<sup>1</sup>. Aujourd'hui il est possible de classer les maladies sur des critères plus microscopiques grâce à l'étude des gènes et de l'ADN<sup>2</sup>.



La **cellule** contient le **génome** humain constitué de 46 chromosomes. Chaque **chromosome** est constitué de molécules d'**ADN**, constituées elles-mêmes de quatre éléments complémentaires, les nucléotides (l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C). Le **gène**, constitué d'une séquence de nucléotides, représente un fragment unitaire de l'ADN. Il contient toutes les informations nécessaires pour produire une fonction donnée dans la **cellule**.

<sup>1</sup> Morceaux d'ADN qui contiennent l'information génétique des cellules d'un organisme

<sup>2</sup> Constituant des gènes. L'ADN est organisé selon une séquence très précise et contient toute l'information génétique de la cellule. L'ADN est constitué de quatre éléments complémentaires, les nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C.

L'étude des modifications du génome<sup>3</sup> : lecture de l'information génétique, modification des données génétiques contenues dans les chromosomes (= mutations) ou suppression de morceaux de chromosomes (= délétions) permet de fournir des classifications plus fines des leucémies et de comprendre le rôle des gènes lors de certains événements biologiques ou cliniques, comme par exemple la résistance au traitement.

Il est donc utile de décrire les sous-types des leucémies, d'identifier des signatures et d'expliquer comment le dépistage systématique des sous-types génétiques pertinents peut désormais aboutir à une thérapie ciblée adaptée au risque.

### 1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques

#### *Les leucémies lymphoblastiques B*

Les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) sont des maladies caractérisées par une accumulation dans le sang et la moelle osseuse de lymphoblastes, cellules précurseur immatures de lymphocytes B<sup>4</sup>. L'amélioration des techniques d'identification de ces anomalies (notamment par le séquençage<sup>5</sup> des cellules) a permis de mieux évaluer le pronostic de la maladie et d'identifier de nouvelles cibles

<sup>3</sup> Ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes

<sup>4</sup> Appelés aussi globules blancs, ce sont les cellules du système immunitaire présentes dans le sang. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B sont les cellules du système immunitaire qui produisent les anticorps. Ceux-ci permettent à l'organisme de se défendre contre une molécule étrangère (virus, bactérie...)

<sup>5</sup> Ensemble de techniques qui permet l'analyse de l'information génétique contenue dans une cellule

thérapeutiques. L'investigation de ces anomalies en pratique clinique permet de mieux définir les modifications chromosomiques initiatrices (= mutations initiatrices) de la maladie et les événements génétiques secondaires qui signent la pénétrance génétique complète de la maladie<sup>6</sup>.

*Cibler les sous-types de leucémies aiguës lymphoblastiques (Targeting subtypes in ALL) : une illustration présentée par H. Cavé (Hôpital Robert Debré)*

Les différentes LAL-B ont des pronostics distincts suivant qu'ils mettent en jeu des gènes<sup>7</sup> tels que RAG1<sup>8</sup>, Etv6<sup>9</sup>, RUNX1<sup>10</sup>, TFC3<sup>11</sup> ou la suppression du gène ERG<sup>12</sup>.

H. Cavé rapporte l'étude de Gu *et al.* sur les caractéristiques et la signification clinique de l'expression de RAG1 dans la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B de l'adulte.

La régulation à la hausse du gène RAG1 peut jouer un rôle important dans le développement de la LAL-B de l'adulte, en particulier lors d'une rechute. La surveillance de l'expression de RAG1 peut fournir une nouvelle méthode d'évaluation du pronostic des patients atteints de LAL-B.

#### Pour en savoir plus :

Comme RAG1 joue un rôle important dans la lymphopoïèse (= production des lymphocytes) et le système immunitaire, Gu *et al.* ont étudié son expression dans la LAL-B. L'expression de RAG1 a été mesurée chez 104 patients LAL-B adultes nouvellement diagnostiqués, 22 récidives et 30 témoins. Les significations cliniques de l'expression de RAG1 ont été analysées. Comparativement aux témoins, les adultes LAL-B nouvellement diagnostiqués et en rechute présentent un niveau d'expression de RAG1 plus élevé. L'analyse des paires simples provenant de 6 cas de LAL-B nouvellement diagnostiquée et en rechute a montré que le niveau d'expression de RAG1 lors de la rechute était significativement plus élevé que celui lors du nouveau diagnostic.

<sup>6</sup> Probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque (anomalies génétiques dans le génome). La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 100%) quand tous les individus porteurs de l'anomalie génétique sont malades.

<sup>7</sup> Fragment unitaire de l'ADN constitué d'une séquence de nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine (A, T, G, C). Il contient toutes les informations nécessaires pour produire une fonction donnée dans la cellule

<sup>8</sup> Protéine impliquée dans le développement des lymphocytes T et B

<sup>9</sup> Protéine qui régule le développement et la croissance de divers types de cellules dont les cellules hématopoïétiques

<sup>10</sup> Gène généralement associé à la leucémie aiguë myéloblastique

<sup>11</sup> Gène qui code pour un modulateur de l'expression génique

<sup>12</sup> Gène qui régule le développement embryonnaire, de la multiplication cellulaire, de la maturation des cellules, du développement des vaisseaux sanguins, de l'inflammation et de la mort cellulaire. La protéine codée par ce gène est principalement exprimée dans le noyau de la cellule

#### *La leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Ph+*

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ est une LAL caractérisée par la présence d'un chromosome appelé chromosome Philadelphie<sup>13</sup>. Chez ces patients, la présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) est un facteur pronostique puissant. Cette MRD permet d'identifier la classe de la maladie et de décider du traitement à fournir. Cependant, le rôle précis de la MRD dans les LAL Ph+ n'est pas clair.

#### Pour en savoir plus :

Chaque LAL Ph+ présente un taux variable de l'oncogène (=gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer) BCR-ABL, connu pour son rôle dans la multiplication anormale des cellules. Le consortium EURO-MRD a travaillé sur la normalisation de ce taux dans les LAL Ph+ afin de faciliter l'interprétation des données cliniques. Ces avancées techniques peuvent avoir une application dès le diagnostic de routine et dans les essais cliniques multicentriques pour la LAL Ph+.

*(Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës HAS, 2017)*

## 2. Les leucémies lymphoblastiques T

Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) sont des maladies caractérisées par une accumulation dans le sang et la moelle osseuse de lymphoblastes, des cellules précurseur immatures de lymphocytes T<sup>14</sup>.

A. Fernando (Columbia University) décrit la « carte » génétique de la pathologie et les différents mécanismes à l'origine de l'apparition de cette maladie. Ces connaissances permettent de définir de nouvelles cibles thérapeutiques pour la conception de nouveaux essais cliniques chez les patients atteints de LAL-T en rechute ou réfractaire.

<sup>13</sup> Chromosome spécifique retrouvé principalement chez les patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Pour une raison inconnue, les chromosomes 9 et 22 se mélangent, aboutissant à la formation d'un chromosome aberrant dit « chromosome Philadelphie ». Ce mélange induit la fusion du gène BCR avec l'oncogène (gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer) ABL. Cet « oncogène » est connu pour son rôle dans la multiplication anormale des cellules à l'origine de la LMC

<sup>14</sup> Appelés aussi globules blancs, ce sont les cellules du système immunitaire présentes dans le sang. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes T sont les cellules du système immunitaire qui participent à la destruction des cellules infectées ou anormales.

## Pour en savoir plus :

Aujourd'hui 15% des LAL-T sont pédiatriques et elles représentant 25% des leucémies chez les adultes avec un ratio 3 pour 1 hommes/femmes. Quand on étudie la « carte » génétique des LAL-T, on observe des anomalies de maturation des cellules T. Différents mécanismes cellulaires sont en jeu dont le mécanisme cellulaire faisant intervenir la protéine Notch1, voie de contrôle du destin des cellules. Lorsqu'elle est aidée par une autre molécule appelée N-Me, Notch1 participe à la leucémogénèse<sup>15</sup>.

### 3. Les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD en français ou myelodysblastic syndromes MDS en anglais) sont des maladies de la moelle osseuse caractérisées par une diminution des cellules sanguines<sup>16</sup> dont l'origine peut-être multiple : destruction anormale des globules rouges dans la moelle osseuse, anémie<sup>17</sup>, neutropénie<sup>18</sup> et thrombopénie<sup>19</sup>. L'incidence de ces maladies augmente avec l'âge et l'évolution vers une leucémie aigüe myéloïde est possible.

Ces pathologies sont également caractérisées par un taux anormal de cellules immatures (= blastes). La génétique a identifié des anomalies du gène TET2<sup>20</sup> communes à l'ensemble de ces syndromes.

*L'impact des mutations du spliceosome dans les syndromes myélodysplasiques (the impact of spliceosome mutations in MDS) – J. Boulwood (UK)*

La chercheuse J. Boulwood a étudié l'impact des mutations du spliceosome<sup>21</sup> dans les SMD. Ces mutations dans les cellules hématopoïétiques provoquent des dérégulations des messages cellulaires aboutissant à une sur-activation du signal impliquant la molécule NF-kB impliquée dans la réponse immunitaire et la mort cellulaire programmée ou

apoptose<sup>22</sup>. Il propose des molécules inhibitrices dans la lecture des gènes comme agents thérapeutiques dans les SMD et la LAM présentant les mutations du spliceosome.

*Le rôle de l'immunité innée dans la pathogénèse des syndromes myélodysplasiques (the role of innate immunity in MDS pathogenesis) – A. List (US)*

Le chercheur A. List s'attèle à comprendre le rôle de l'immunité dans le développement des SMD. Il explique comment des signaux cellulaires provoquent une activation inflammatoire impliquant le complexe de protéines NLRP3<sup>23</sup> et la pyroptose<sup>24</sup>, et que ces deux événements sont des marqueurs caractéristiques des SMD. Il montre l'importance potentielle de l'activation de l'inflammasome<sup>25</sup> en tant que biomarqueur diagnostique des SMD à haut risque après un traitement par des agents hypo-méthylants (HMA)<sup>26</sup>. Le chercheur A. List rapporte qu'il existe également des cas de MSD avec le gène SF3B1 qui est muté. La molécule SF3B1 fait partie du complexe du spliceosome. S'appuyant sur les travaux de Pellagatti *et al.*, Blood 2018, A List explique que la mutation SF3B1 est la mutation la plus fréquente du spliceosome des SMD. Ces gènes mutés peuvent donc être d'après Pellagatti *et al.*, de potentielles cibles thérapeutiques dans les SMD.

## Pour en savoir plus :

*Impact of spliceosome mutations on RNA splicing in myelodysplasia: dysregulated genes/pathways and clinical associations. Andrea Pellagatti et al., Blood 2018 132:1225-1240*

En conclusion : dans les SMD, la synthèse des protéines est modifiée au travers du spliceosome qui joue un grand rôle dans la stabilité du génome. Il ressort des différentes études que les molécules inhibitrices de lecture des gènes dans les SMD mutés sont des cibles thérapeutiques à explorer.

<sup>15</sup> Ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique

<sup>16</sup> Cellules circulant dans le sang et divisées en trois types cellulaires : les hématies ou érythrocytes (= globules rouges), les leucocytes (= globules blancs) et les thrombocytes (= plaquettes)

<sup>17</sup> Baisse anormale du nombre de globules rouges ou d'hémoglobine dans le sang

<sup>18</sup> Baisse anormale du nombre de certains globules blancs (polynucléaires neutrophiles) dans le sang

<sup>19</sup> Baisse anormale du nombre de plaquettes dans le sang

<sup>20</sup> Gène impliqué dans la maturation des cellules souches hématopoïétiques (cellule à l'origine de l'ensemble des cellules sanguines)

<sup>21</sup> Complexe de plusieurs molécules qui participent à la lecture d'un gène et sa transformation en protéine. Il est aussi appelé particule d'épissage (en anglais, splicing)

<sup>22</sup> Processus par lequel les cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal

<sup>23</sup> Protéine à la surface cellulaire qui assemble un complexe protéique dans la cellule, appelé inflammasome, et active des signaux de l'inflammation caractéristique de la réponse immunitaire

<sup>24</sup> Forme de mort cellulaire programmée affectant les macrophages (cellules de la réponse immunitaire) infectés par certains microorganismes pathogènes

<sup>25</sup> Complexe protéique activé par NLRP3 qui active des signaux de l'inflammation

<sup>26</sup> Nouveaux médicaments de plus en plus utilisés dans le traitement des syndromes myélodysplasiques. Ils agissent comme une chimiothérapie, mais réactivent aussi certains gènes des cellules anormales qui, inactivés, jouent un rôle dans l'évolution de la maladie. Les HMA sont souvent mieux tolérés que les chimiothérapies à hautes doses

## 4. Les lymphomes diffus à grandes cellules B

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont des maladies caractérisées par une multiplication de lymphocytes B anormaux dans les tissus lymphoïdes.

*Classification moléculaire des lymphomes B agressifs (molecular classification of aggressive B-cell lymphoma) - B. Chapuy (Germany)*

Le chercheur B. Chapuy rappelle qu'il faut impérativement explorer et identifier l'hétérogénéité moléculaire des LDGCB, comprendre les classifications moléculaires de ces pathologies et apprendre comment des approches ciblées sont développées sur la base d'études génétiques des LDGCB. En effet, les classifications moléculaires des lymphomes à grandes cellules B conduisent au développement de traitements thérapeutiques ciblés.

*Sous-types de lymphomes B agressifs : le point de vue d'une pathologiste (Aggressive B-cell lymphoma subtyping : a pathologist's point of view) - D. de Jong (NL)*

La chercheuse D. de Jong part des classifications les plus fines des lymphomes B et fait part de ses recommandations : elle insiste sur l'intérêt des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de ces maladies et l'identification de nouveaux marqueurs.

### Le lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une maladie caractérisée par une multiplication de cellules anormales particulières, appelées cellules de Sternberg, dans les tissus lymphoïdes. Le LH est l'un des cancers les plus répandus chez les jeunes adultes.

Le traitement consiste généralement en une chimiothérapie à agents multiples et en y incorporant souvent une radiothérapie de consolidation visant la guérison à long terme. Bien que cette guérison à long terme soit atteinte par la grande majorité des patients, les effets indésirables liés au traitement, tels que les lésions organiques, les cancers secondaires et la fatigue, constituent des séquelles considérables et le décès l'emporte parfois après un traitement réussi. De plus, un traitement conventionnel intensif est rarement réalisable chez les patients âgés ou fragiles, ce qui diminue les chances de guérison dans cette population croissante de patients.

La compréhension grandissante de la biologie du LH, les essais cliniques innovants et l'incorporation de nouveaux médicaments pourraient aider à surmonter ces obstacles dans la gestion du LH.

*Faire avancer les choses dans le lymphome de Hodgkin (Moving things forward in Hodgkin lymphoma) – Paul J. Bröckelmann*

Le chercheur Paul J. Bröckelmann édite une revue où sont résumés les progrès récents en matière de compréhension et de prise en charge des LH, en mettant l'accent sur les stratégies en cours et futures qui pourraient contribuer à faire avancer les choses.

### **Pour en savoir plus :**

*Paul J. Bröckelmann, Conceptualization, Writing – Original Draft Preparation and Boris Böll, Conceptualization, Writing – Review & Editing*

## II. **Essais cliniques sur des thérapies connues : échec thérapeutique, quelles explications ? Test de comparaison et de combinaison, recommandations de mises en œuvre thérapeutiques**

### 1. **Une illustration présentée par G. ROSTI (Italie) dans les leucémies myéloïdes chroniques**

Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) sont des maladies caractérisées par une accumulation dans le sang et la moelle osseuse de cellules souches myéloïdes à l'origine des érythrocytes (= globules rouges), des granulocytes, des monocytes ou des thrombocytes (= plaquettes).

G. Rosti décrit les traitements actuellement utilisés dans la prise en charge de patients atteints de LMC et propose de personnaliser l'approche de traitement sur des critères d'efficacité et de tolérance. De façon générale, G. Rosti préconise une prise en charge la plus précoce possible car la maladie peut évoluer.

Parmi les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK), traitement de référence, il y a le choix entre plusieurs substances comme imatinib/nilotinib/dasatinib. Pour choisir, il faut évaluer la toxicité et l'éligibilité du patient : évaluer la maladie et le risque. Il note que les sujets jeunes ont plus de chance d'aller bien malgré des indicateurs pronostiques mauvais... Par ailleurs, il note qu'on ne connaît pas la toxicité au long court des ITK.

En conclusion : les essais cliniques sont primordiaux et il est important de comprendre pourquoi une thérapie échoue. Il existe aujourd'hui beaucoup d'études sans groupe contrôle, sans rapport de cas et d'opinions d'experts. Pour avoir un bénéfice clinique, il est nécessaire d'établir des recommandations avec des messages clairs sur le suivi et l'adhésion à long terme, sur la sécurité dans la prise du traitement précoce et à long terme et sur le bon dosage des ITK.

## 2. Patients atteints de LAL – S. Izraeli (Israël)

Le chercheur S. Izraeli note l'importance d'inclure des patients atteints de LAL à haut risque dans les essais cliniques et de comprendre le défi et les possibilités d'administrer de nouvelles thérapies aux patients. Il préconise également la nécessité de signaler chaque patient recevant de nouvelles thérapies « non étiquetées » de manière à annoter correctement leur efficacité et leurs toxicités et à les recenser. S. Izraeli signale des thérapies ciblées dans la prise en charge de LAL Ph+ (BCR-ABL) et différents essais cliniques en cours.

### Pour en savoir plus :

*Izraeli Curr Opin Hem 2014, Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias - diagnostic challenges and therapeutic promises*

En conclusion : il existe de réelles opportunités et un challenge sur les thérapies personnalisées mais il est nécessaire d'avancer avec méthode.

## III. Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse fait partie du parcours de soin des hémopathies. Elle est parfois nécessaire pour consolider le traitement par chimiothérapie et pour assurer, notamment, le contrôle de la maladie par un système immunitaire qui n'a jamais été en contact avec la maladie (donc pas de « tolérance ») et qui n'a pas été affaibli par la chimiothérapie.

Elle exploite la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches<sup>27</sup>. La plupart du temps, il s'agit d'allogreffe (= greffe allogénique) : le patient (ou receveur) est greffé avec les cellules provenant d'un sujet sain (appelé donneur) présentant des cellules HLA (antigènes des leucocytes

humains) compatibles avec le malade. Le système HLA est ce qui permet au système immunitaire, de distinguer ses propres tissus de ce qu'il considère comme étranger comme les cellules d'un sujet sain. Ainsi, tout corps étranger ou cellule qui ne présente pas les « bons » codes HLA à sa surface est attaqué par le système immunitaire. Donc, pour qu'une greffe classique prenne, et éviter le rejet entre la moelle du donneur et les cellules souches du receveur, il est préférable de trouver la plus grande compatibilité HLA possible.

## 1. Greffe de donneur alternative

Devant la difficulté à obtenir dans l'urgence des greffons compatibles, il existe des alternatives.

*Greffe de donneur alternative (Alternative donor transplantation) – A. Nagler (Israël/Hôpital St Antoine Paris)*

A. Nagler (J. Canaani *et al.*) rapporte que l'incompatibilité ABO<sup>28</sup> est couramment observée lors de la transplantation de cellules souches et son impact dans ce contexte a fait l'objet de nombreuses études. Les donneurs non apparentés incompatibles HLA (MMURD ou HLA-mismatched unrelated donors) sont souvent utilisées comme source alternative de cellules souches, mais sont associées à une augmentation des complications liées à la greffe.

Cette étude tente de répondre à la question suivante dont la réponse était inconnue jusqu'à présent : l'incompatibilité ABO affecte-t-elle l'issue de la transplantation de ce type pour une infection aiguë de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ?

Pour cela, l'équipe a évalué 1013 patients atteints de LAM greffés « HLA-mismatched unrelated donors » 2005-2014. Les taux de greffe sont comparables entre patients appariés à ABO et incompatibles, ainsi que l'incidence des rechutes (34% contre 36% ABO) et de la mortalité sans rechute (28% contre 25%).

La survie à trois ans était de 40% pour les patients appariés à ABO et de 43% pour les patients incompatibles avec ABO. Les taux de survie sans leucémie étaient également comparables entre les groupes. Cependant l'incidence de la maladie de greffe contre hôte de grade II à IV était légèrement inférieure chez les patients atteints de ABO incompatible.

<sup>27</sup> Division cellulaire des cellules souches aboutissant à une cellule-fille qui reste une cellule souche et une autre cellule qui est soit également une cellule souche (division symétrique), soit une cellule différenciée (division asymétrique)

<sup>28</sup> Premier système de groupe sanguin, découvert en 1900-1901. Le terme « ABO » est une combinaison des trois lettres utilisées pour définir les trois groupes sanguins initialement décrits dans ce système : A, B et O, auxquels s'est ensuite ajouté le groupe AB

En conclusion : il semble que l'incompatibilité de ABO n'ait probablement aucune implication clinique significative dans la transplantation « HLA-mismatched unrelated donors ».

#### Pour en savoir plus :

*ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT (European Bone Marrow and Blood Transplantation), American Journal of Hematology, 2017;92;789-796*

## 2. Traitement dans la greffe de cellules hématopoïétiques haplo-identiques du donneur Anticorps anti-HLA spécifiques (DSA)

La greffe allogénique de cellules hématopoïétiques du sang ou de la moelle osseuse continue à être le traitement anti-leucémique le plus puissant pour les patients adultes atteints de LAM standard à haut risque ou chimio-réfractaire. Jusqu'à récemment, cette thérapie était généralement limitée aux bénéficiaires qui disposaient d'un donneur jumeau ou d'un donneur compatible non apparenté.

Dans le cas où on ne trouve pas de donneur approprié non apparenté, il est aujourd'hui possible d'envisager une transplantation de cellules souches du sang d'un membre de la famille à moitié compatible : il s'agit de la transplantation haplo-identique. Dans ce cas, on transplante sur le patient les cellules souches du sang d'un proche à moitié identique (généralement le père ou la mère ou un frère ou une sœur).

Les progrès techniques dans le traitement et la manipulation des cellules du greffon, et la recherche de nouveaux immunosuppresseurs permettent désormais à presque tous les patients atteints de LAM de bénéficier d'une greffe avec une réduction substantielle de la mortalité liée à la thérapie. Au cours des dernières années, les donneurs haplo-

identiques ont été de plus en plus adoptés en tant que source de donneur valide pour la greffe allogénique de cellules hématopoïétiques dans le traitement de LAM en l'absence d'un donneur compatible HLA.

#### Pour en savoir plus :

*The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Ciurea et al.*

*Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Haematologica, 2017, C J Lee et al.*

## 3. Haplogreffe dans la LAL

La transplantation de donneurs d'origine haplo-identique est maintenant considérée comme une alternative importante à la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT). Actuellement, les stratégies de prophylaxie<sup>29</sup> de la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) comprennent principalement la diminution voire la suppression *ex vivo* et *in vivo* des lymphocytes T dans les cas de greffes haplo-identiques (haplo-HSCT).

Les modalités *in vivo* de la diminution des lymphocytes T sont devenues courantes, notamment celles basées sur le facteur intervenant dans la maturation des granulocytes, G-CSF (Colony Stimulating Factor) associé aux antithymocytes globulines<sup>30</sup> (ATG) et les protocoles de cyclophosphamide post-transplantation. La stratégie ATG a été largement utilisée. Néanmoins, la GvHD aiguë sévère reste un obstacle pour l'haplo-HSCT. En outre, les infections, en particulier les infections virales, restent un inconvénient majeur de cette stratégie.

*Haplogreffe dans la LAL : role de PTCy vs ATG dans la prophylaxie GvHD ( PTCy vs ATG in haplo-HCT for ALL) – F. Baron (Belgique)*

L'étude du chercheur F. Baron vise à évaluer l'efficacité d'un protocole modifié incluant PTCy et ATG chez les receveurs d'haplo-HSCT. Chez les patients atteints de LAL recevant une haplogreffe, la prophylaxie GvHD avec PTCy augmente la survie sans événement<sup>31</sup> (EFS) et la survie

<sup>29</sup> Ensemble des mesures visant à empêcher l'apparition, la réapparition et la propagation de la maladie

<sup>30</sup> Traitement à partir de gamma globuline (aussi appelée immunoglobuline) qui détruit les lymphocytes anormaux et améliore la numération globulaire chez les patients atteints de leucémies

<sup>31</sup> Paramètre mesuré lorsqu'un traitement est administré pour prévenir ou retarder les complications spécifiques de la maladie. Il s'agit de la durée entre le temps de traitement et l'apparition des premiers signes

globale<sup>32</sup> (OS). Ces résultats sont semblables à ceux rapportés dans des études portant sur des patients atteints de LAM.

La rechute est la cause de décès principale dans les 2 groupes PTCy et ATG. Cependant, le taux de rechute post haplogreffe diminue en ayant recours aux nouveaux outils de l'immunothérapie : anticorps monoclonaux comme le Blinatumomab ou l'Inotuzumab et la thérapie CAR-par T cells. Tous ces résultats doivent être validés avec un suivi au long court.

#### **4. La greffe hallogénique chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique**

*A l'ère des nouveaux agents thérapeutiques, la greffe hallogénique est encore une option thérapeutique chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique - LLC (Allogenic stem cell transplantation is still an option for selected CLL in this novel agents era) - M. van Gelder (NL)*

Le chercheur M. van Gelder décrit dans son étude les facteurs de pronostic sombre que présentent les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ne recevant pas de thérapies cellulaires comme la greffe de moelle osseuse.

Il décrit également les facteurs qui influencent le devenir des patients atteints de LLC recevant une allogreffe.

Enfin, il propose des stratégies de traitement en prenant en compte les incertitudes pour les patients atteints de LLC à haut risque candidats à la transplantation.

#### **Pour en savoir plus :**

*Bone marrow transplant, 2017, Schetelig de Wreede, van Gelder Is cure from CLL possible with bone marrow transplantation?*

#### **IV. Nouvelles thérapies : efficacité, effets indésirables : comment améliorer les process ?**

##### **1. Traitement de patients atteints de Myélome Multiple (MM) en rechute ou réfractaire (R/R) - MV Mateos (Salamanca, Spain)**

Le Myélome Multiple (MM) est une maladie caractérisée par une accumulation dans la moelle osseuse de

d'événements cliniques (fractures, progression de la maladie, rechute, apparition de métastases etc.)

<sup>32</sup> Paramètre de base mesuré lors des essais cliniques. Il s'agit du délai entre l'entrée d'un patient dans un essai clinique et son décès, quelle qu'en soit la cause.

plasmocytes anormaux, des cellules productrices d'anticorps qui participent à l'immunité.

Les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR) aux inhibiteurs du protéasome<sup>33</sup> et aux médicaments immunomodulateurs<sup>34</sup> (IMiD) présentent un pronostic sombre, avec une survie globale (OS) à 8 mois.

*Randomized, Open-label, Non-inferiority, Phase 3 Study of Subcutaneous (SC) Versus Intravenous (IV) Daratumumab (DARA) Administration in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*

L'essai clinique COLUMBA de phase 3, en cours d'inclusion des patients depuis novembre 2017, propose de comparer chez des patients MMRR l'efficacité, la pharmacocinétique de deux administrations différentes (sous cutanée et intraveineuse) de Daratumumab, un traitement immunomodulateur.

##### **2. La thérapie par CAR-T cell chez les patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique**

La thérapie par CAR-T cell, thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (Chimeric Antigen Receptor) est une immunothérapie allogénique qui utilise les lymphocytes T du patient (acteurs majeurs de l'immunité antitumorale) pour reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. Cette thérapie très prometteuse ne marche pas toujours, présente des effets secondaires importants et de ce fait est toujours en cours de validation dans des essais cliniques afin de la rendre plus efficace, moins toxique et ... moins coûteuse.

Les patients en impasse thérapeutique, atteints de leucémie aigüe lymphoblastique ou de certains types de lymphomes sont éligibles à la thérapie CAR-T cell depuis 2018 aux USA et en Europe. Cette thérapie innovante est maintenant envisagée chez des patients atteints d'autres hémopathies, notamment le myélome multiple ou la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

*La thérapie par CAR-T cell chez les patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique – LLC (CAR-T cell therapy in CLL) – D. Maloney (USA)*

<sup>33</sup> Complexe de plusieurs molécules dont la fonction principale est de dégrader les protéines anormales de manière ciblée

<sup>34</sup> Médicaments qui possèdent des propriétés "anti-myélomes" en modulant les différents processus de l'immunité. Ils ont également un effet anti-angiogéniques (empêchent la création de nouveaux vaisseaux), anti-inflammatoires et empêchent la multiplication des cellules

Le chercheur D. Maloney rapporte dans son étude que les patients atteints de LLC à haut risque, réfractaires (R) à l'ibrutinib, traitement des LLC, ont un avenir sombre. Une étude clinique de phase 1/2 utilisant la thérapie par CAR-T cell CD19<sup>35</sup> est en cours pour les patients réfractaires (R) atteints d'hémopathies des cellules B. Après les étapes conventionnelles de traitement : leucaphérèse, lymphodéplétion et injection des CAR-T cells, on obtient de meilleurs résultats par Ibrutinib s'il est prescrit après 4 semaines d'injection des CAR-T cells. L'expansion des CAR-T cells est meilleure en présence de lymphocytes T CD4<sup>36</sup> mais est associée à un syndrome de relargage des cytosines (effet indésirable principal associé au traitement par CAR-T cell).

### Pour en savoir plus :

#### En vedettes au congrès de l'Association américaine d'oncologie clinique, les CAR-T cells doivent encore surmonter leurs défauts – Journal le Monde Juin 2019

Comme en 2018, les cellules CAR-T, outils d'une thérapie cellulaire dans certains cancers du sang, ont occupé une place de premier plan lors du congrès annuel de l'ASCO, l'Association américaine d'oncologie clinique, à Chicago du 31 mai au 4 juin. Des inconnues subsistent sur la sécurité de ces traitements à moyen et à long terme (même si leurs effets indésirables semblent mieux maîtrisés), tout comme sur leur application aux tumeurs malignes solides. Sans oublier leur efficacité économique, car ils nécessitent une lourde et coûteuse logistique. En France, après s'être prononcée en faveur de leur remboursement, la Haute Autorité de santé a annoncé, le 27 mai, qu'elle réévaluerait les cellules CAR-T afin d'en « confirmer le potentiel ». Dans ces traitements personnalisés, les cellules immunitaires du patient (lymphocytes T) sont recueillies, modifiées génétiquement dans une plate-forme technologique spécialisée de façon à ce qu'elles expriment, une fois réinjectées au patient, un récepteur artificiel. Ce « récepteur antigénique chimérique » (dont le sigle en anglais est « CAR ») reconnaît spécifiquement les cellules cancéreuses en ciblant la plupart du temps la protéine CD19 à leur surface et les détruit.

Deux de ces médicaments, faits sur mesure pour chaque patient, ont été autorisés en août 2017 aux Etats-Unis, puis à l'été 2018 en Europe, comme dernier recours pour des cancers hématologiques (certains lymphomes à cellules B et

les leucémies lymphoblastiques aiguës du jeune adulte) : le tisagenlecleucel et l'axicabtagene ciloleucel.

« **Un troisième traitement CAR-T cells est attendu dans la leucémie lymphocytaire chronique [LLC], le JCAR-017** » détaille le professeur Christian Chabannon, responsable du centre de thérapie cellulaire à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille). Deux autres produits sont aussi à venir dans le myélome : le JNJ-4528 et le BB2121. Ces derniers ne ciblent pas la protéine CD19 mais portent un antigène de maturation des lymphocytes B, des cellules qui prolifèrent de façon anormale dans la LLC et le myélome.

« Les CAR-T cells représentent le premier exemple d'une thérapie cellulaire fabriquée industriellement mais à façon pour le patient, et éventuellement rentable, souligne Christian Chabannon. Les autorités américaines et européennes les ont autorisées au terme de procédures accélérées sur la base d'essais sans comparateur, avec peu de patients, du fait de la gravité des pathologies. Nous avons peu de recul, et le nombre de malades traités reste limité. Tout reste donc à faire en ce qui concerne leur utilisation à long terme et à plus grande échelle. » Lors de l'utilisation chez les premiers malades, les effets indésirables observés ont surpris par leur intensité et leur sévérité. Il s'agit d'un syndrome de libération de cytokines, donnant des symptômes analogues à ceux d'une infection virale, ou bien d'une aplasie des cellules B, le traitement détruisant indistinctement cellules saines et malignes, ou encore une neurotoxicité. « Avec une prise en charge plus appropriée, une meilleure sélection et une meilleure surveillance des patients, ces effets sont plutôt de gravité faible ou intermédiaire et semblent réversibles », tempère Christian Chabannon.

Outre leur coût élevé (plus de 300 000 euros pour une injection unique), les CAR-T cells ont l'inconvénient d'avoir des délais de production longs. D'où des recherches afin de mettre au point des cellules T allogéniques, rendues universelles en étant privées d'un récepteur et prêtes à l'emploi. Reste que « jusqu'à présent, on ne dispose d'aucun résultat positif des CAR-T dans les tumeurs solides, remarque Eric Vivier (Assistance publique-Hôpitaux de Marseille et directeur scientifique d'Innate Pharma), d'où des tentatives de combiner CAR-T cells et anticorps qui lèveraient les freins à la réponse immunitaire ». Une voie ciblant la mésothéline, une glycoprotéine fortement exprimée dans différents cancers solides, est étudiée, notamment dans le cancer du pancréas, avec des résultats insatisfaisants.

<sup>35</sup> Molécule leucocytaire humaine retrouvée à la surface des lymphocytes B. Il est un maillon majeur du B cell Receptor (BCR)

<sup>36</sup> Type original différencié des autres lymphocytes T, non cytotoxique, agissant seulement comme des intermédiaires de la réponse immunitaire



### 3. Succès et limites de l'immunothérapie CAR-T autologues dans les cancers du sang en rechute ou réfractaire

L'immunothérapie révolutionne le traitement contre les cancers notamment avec l'arrivée de la thérapie CAR-T Cell. Cette technologie puissante est sous contrôle (essais cliniques en cours) avec de nombreuses réserves : il est nécessaire de trouver d'autres options en immunothérapie.

Récemment, des études ont montré que la thérapie fondée sur les lymphocytes NK<sup>37</sup> (Natural Killer) est une des plus prometteuse. L'espoir et l'enthousiasme de la thérapie CAR-T cell ont conduit à générer des cellules NK génétiquement modifiées pour aiguïser leur capacité à tuer les tumeurs. Par ailleurs, pour améliorer l'action de trop courte durée des CAR-T CD19, un invariant des lymphocytes NK<sup>38</sup> (lymphocytes iNKT) a été testé et a montré une activité anti-tumorale accrue.

*Succès et limites de l'immunothérapie CAR-T autologues dans les cancers du sang en rechute ou réfractaire (RR) (CAR-NK and CAR-iNKT cell therapy for CLL) – A. Karadimitris (London)*

Le chercheur A. Karadimitris rapporte dans son étude que les cellules CD1d-iNKT entraînent une augmentation de l'activité anti-tumorale sur les cellules des LLC. Les cellules CAR19-iNKT activées de manière coopérative par les interactions dépendantes de CD1d et CAR19-CD19 sont plus efficaces que les cellules CAR19-T contre les LLC exprimant CD1d.

Les cellules CAR19-iNKT exercent un double ciblage CD1d et CD19 sur les cellules de la LLC. Il y a donc une forte justification préclinique de l'immunothérapie cellulaire des LLC par les cellules des CAR19-iNKT.

En effet :

- une activité anti-tumorale puissante est aussi observée chez les patients réfractaires

<sup>37</sup> Cellules qui reconnaissent le « non soi » sans l'intervention d'anticorps ou des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et permettent une réaction immune rapide pour « tuer » sélectivement les cellules cancéreuses

<sup>38</sup> Groupe hétérogène de lymphocytes T. Ils possèdent des marqueurs de lymphocytes T et de lymphocytes NK. Ils sont dits invariants car ils possèdent un récepteur aux cellules T (TCR) invariant. La plupart de ces cellules reconnaissent la molécule non-polymorphique CD1d, une molécule analogue aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui participe à l'activation de la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses

- on observe une épuration rapide des cellules tumorales du sang périphérique et de la moelle osseuse; épuration inférieure des nodules lymphatiques et de la rate
- les toxicités comprennent toujours le syndrome de relargage de cytokines (SRC), une cytopénie<sup>39</sup> prolongée, et un épuisement prolongé des cellules B
- on observe chez certains patients en rechute tardive un échappement négatif au CD19
- mais l'Ibrutinib associé aux CAR donne moins de SRC et des réponses plus profondes

#### Pour en savoir plus :

*Enhanced Anti-lymphoma Activity of CAR19-iNKT Cells Underpinned by Dual CD19 and CD1d Targeting, Karadimitris et al ; Cancer Cell, 2018 ; 34(4) ; 596-610*

### 4. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire est une forme d'immunothérapie pour le traitement du cancer. Les cellules cancéreuses peuvent utiliser ces points de contrôle immunitaire pour se protéger contre les attaques du système immunitaire. La thérapie par inhibiteur de point de contrôle immunitaire peut bloquer les points de contrôle inhibiteurs et rétablir la fonction du système immunitaire.

*Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (Immune checkpoint inhibitors ICI) – P. Bröckelmann (Germany)*

Le chercheur P. Bröckelmann précise qu'il existe des effets indésirables dans la thérapie des inhibiteurs des points de contrôle (IPC) et qu'il faut surveiller les patients, reconnaître et évaluer plus avant les effets indésirables des IPC et choisir les stratégies de traitement appropriées en fonction de la gravité et des organes affectés par les IPC.

#### Pour en savoir plus :

P. Bröckelmann a édité un guide de bonnes pratiques (Clinical practice guidelines) pour la prise en charge des patients atteints de lymphome de Hodgkin (LH). Cette revue résume les données précliniques et cliniques disponibles, y compris la toxicité et l'efficacité de différents IPC dans le LH. Il fournit également des perspectives futures basées sur des essais cliniques en cours, des approches combinatoires potentiellement synergiques et leur intégration dans la prise en charge des patients atteints de lymphomes de Hodgkin (LH).

<sup>39</sup> Déficit de cellules sanguines : anémie, leucopénie ou thrombopénie

## 5. Inhibiteurs des récepteurs des cellules B

*Inhibiteurs des récepteurs des cellules B (BCR inhibitors) – F. Cymbalista (Avicenne France)*

La chercheuse F. Cymbalista met en garde sur les fréquentes complications des inhibiteurs BTK (Tyrosine Kinase cytoplasmique transmettant les signaux de diverses molécules à la surface des cellules, y compris le récepteur des cellules B (BCR)). Elle évalue le risque d'effet indésirable potentiel de l'Ibrutinib et sélectionne des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) pour des thérapies spécifiques avec inhibiteurs.

### **Pour en savoir plus :**

Les thérapies approuvées qui ciblent la voie de signalisation du récepteur des cellules B (BCR), comme l'Ibrutinib, sont connues pour être actifs dans la LLC via leurs effets directs sur les voies de survie cruciales dans les cellules B malignes. Mais ces thérapies ont également des effets sur les cellules T en induisant leur toxicité et éventuellement en contrôlant la maladie. Il est donc important de se concentrer sur les effets des inhibiteurs de la signalisation BCR dans le compartiment des lymphocytes T : ils permettent de mieux comprendre les conséquences biologiques du traitement et les mécanismes de l'efficacité des médicaments, de prévoir la toxicité ou les effets indésirables et d'identifier de nouvelles thérapies combinatoires.

## 6. Toxicités des nouveaux agents de traitement du myélome multiple

La survie des patients atteints de myélome multiple s'est considérablement améliorée depuis 10 ans, notamment grâce au développement d'inhibiteurs du protéasome et de médicaments immunomodulateurs. Ces agents de nouvelle génération dotés de nouveaux mécanismes d'action ainsi que de thérapies ciblées sont utilisés dans les environnements précliniques et cliniques pour les patients atteints de myélome. Ces agents comprennent des anticorps monoclonaux, des agents agissant sur diverses voies de signalisation, des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et d'autres thérapies ciblées.

*Nouveaux agents de traitement du myélome multiple : toxicités des nouveaux agents (Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma)*

Dans certains cas, les effets non ciblés de ces traitements peuvent entraîner des effets inattendus sur le rein, allant

des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique<sup>40</sup> à la lésion rénale aiguë. Dans cette revue, il est discuté des néphrotoxicités<sup>41</sup> de nouveaux agents actuellement utilisés et en développement pour le traitement du myélome.

## 7. Les syndromes myélodysplasiques de haut risque après un traitement par des agents hypo-méthylants

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des désordres de la cellule souche hématopoïétique qui touchent principalement les sujets âgés.

On classe les SMD de bas à haut risque selon des scores pronostiques. Dans les SMD à haut risque, les traitements sont prescrits dans le but de modifier le cours de la maladie en évitant l'évolution vers la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et, aussi, pour améliorer la survie.

Quand cela est possible, la greffe de moelle osseuse reste le seul traitement mais cela concerne une minorité des patients. Sinon le traitement communément administré est basé sur les agents hypo-méthylants<sup>42</sup> (HMA).

*Les syndromes myélodysplasiques de haut risque après un traitement par des agents hypo-méthylants (high risk MDS after HMA) – L. Adès (France hôpital st louis)*

Le chercheur L. Adès préconise de définir pourquoi le traitement par les HMA échoue parfois, de préciser le pronostic de patients en échec HMA et de savoir quelle est la recommandation actuelle pour le traitement de SMD à haut risque après HMA.

La compréhension de la biologie des SMD a conduit au développement de médicaments ciblant des processus cellulaires clés tels que l'apoptose ou les modifications protéiques post-traductionnelles, les mutations géniques et l'immunothérapie analogue à un microenvironnement. Actuellement, les nouveaux médicaments sont testés principalement en association avec des HMA dans plusieurs essais cliniques. Pour les experts, des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine des SMD, en particulier dans le typage moléculaire, qui améliore notre capacité à

<sup>40</sup> Rapport entre les différents électrolytes (sodium, potassium, chlore, calcium, magnésium, phosphore...) et l'eau contenus dans l'organisme. De nombreuses pathologies, ou traitements, peuvent perturber cet équilibre (insuffisances rénale, pulmonaire, cardiaque...) en augmentant ou en diminuant l'eau totale de l'organisme (hypovolémie) ou en augmentant ou diminuant le taux des électrolytes

<sup>41</sup> Mauvais fonctionnements des reins dû à l'absorption d'une substance toxique (médicaments, substance chimique) ou suite à une maladie

<sup>42</sup> Nouveaux médicaments de plus en plus utilisés dans le traitement des syndromes myélodysplasiques. Ils agissent comme une chimiothérapie, mais réactivent aussi certains gènes des cellules anormales qui, inactivés, jouent un rôle dans l'évolution de la maladie. Les HMA sont souvent mieux tolérés que les chimiothérapies à hautes doses

proposer aux patients des thérapies adaptées au risque. Le défi actuel dans la gestion des SMD à haut risque consiste à améliorer les résultats en combinant les HMs classiques avec de nouveaux médicaments.

## GLOSSAIRE

**ABO** : premier système de groupe sanguin, découvert en 1900-1901. Le terme « ABO » est une combinaison des trois lettres utilisées pour définir les trois groupes sanguins initialement décrits dans ce système : A, B et O, auxquels s'est ensuite ajouté le groupe AB.

**ADN** : constituant des gènes. L'ADN est organisé selon une séquence très précise et contient toute l'information génétique de la cellule. L'ADN est constitué de quatre éléments complémentaires, les nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C.

**Agents hypo-méthylants** : nouveaux médicaments de plus en plus utilisés dans le traitement des syndromes myélodysplasiques. Ils agissent comme une chimiothérapie, mais réactivent aussi certains gènes des cellules anormales qui, inactivés, jouent un rôle dans l'évolution de la maladie. Les HMA sont souvent mieux tolérés que les chimiothérapies à hautes doses.

**Anémie** : baisse anormale du nombre de globules rouges ou d'hémoglobine dans le sang.

**Antithymocytes globulines (ATG)** : traitement à partir de gamma globuline (aussi appelée immunoglobuline) qui détruit les lymphocytes anormaux et améliore la numération globulaire chez les patients atteints de leucémies.

**Apoptose ou mort cellulaire programmée** : processus par lequel les cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

**Auto-renouvellement** : division cellulaire des cellules souches aboutissant à une cellule-fille qui reste une cellule souche et une autre cellule qui est soit également une cellule souche (division symétrique), soit une cellule différenciée (division asymétrique).

**CD19** : molécule leucocytaire humaine retrouvée à la surface des lymphocytes B. Il est un maillon majeur du B cell Receptor (BCR).

## Pour en savoir plus :

*An update on treatment of higher risk myelodysplastic syndromes, Adès L., Expert Rev Hematol, 2019, 12(1) ; 61-67*

**Cellules sanguines** : cellules circulant dans le sang et divisées en trois types cellulaires : les hématies ou érythrocytes (= globules rouges), les leucocytes (= globules blancs) et les thrombocytes (= plaquettes).

**Chromosome** : morceaux d'ADN qui contiennent l'information génétique des cellules d'un organisme.

**Chromosome Philadelphie** : chromosome retrouvé principalement chez les patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC). Pour une raison inconnue, les chromosomes 9 et 22 se mélangent, aboutissant à la formation d'un chromosome aberrant dit « chromosome Philadelphie ». Ce mélange induit la fusion du gène BCR avec l'oncogène (gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer) ABL, connu pour son rôle dans la multiplication anormale des cellules à l'origine de la LMC.

**Cytopénie** : déficit de cellules sanguines : anémie, leucopénie ou thrombopénie.

**Equilibre hydro-électrolytique** : rapport entre les différents électrolytes (sodium, potassium, chlore, calcium, magnésium, phosphore...) et l'eau contenus dans l'organisme. De nombreuses pathologies, ou traitements, peuvent perturber cet équilibre (insuffisances rénale, pulmonaire, cardiaque...) en augmentant ou en diminuant l'eau totale de l'organisme (hypovolémie) ou en augmentant ou diminuant le taux des électrolytes.

**ERG** : gène qui régule le développement embryonnaire, de la multiplication cellulaire, de la maturation des cellules, du développement des vaisseaux sanguins, de l'inflammation et de la mort cellulaire. La protéine codée par ce gène est principalement exprimée dans le noyau de la cellule.

**Etv6** : protéine qui régule le développement et la croissance de certaines cellules dont les cellules hématopoïétiques.

**Gène** : fragment unitaire de l'ADN constitué d'une séquence de nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine (A, T, G, C). Il contient toutes les informations nécessaires pour produire une fonction donnée dans la cellule.

**Génome** : ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes.

**Immunomodulateurs (IMiD)** : médicaments qui possèdent des propriétés "anti-myélomes" en modulant les différents processus de l'immunité. Ils ont également un effet anti-angiogéniques (empêchent la création de nouveaux vaisseaux), anti-inflammatoires et empêchent la multiplication des cellules.

**Inflammasome** : complexe protéique activé par NLRP3 qui active des signaux de l'inflammation.

**Leucémogénèse** : ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique.

**Lymphocytes B** : appelés aussi globules blancs, ce sont les cellules du système immunitaire présentes dans le sang. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B sont les cellules du système immunitaire qui produisent les anticorps. Ceux-ci permettent à l'organisme de se défendre contre une molécule étrangère (virus, bactérie...).

**Lymphocytes iNKT** (en anglais natural killer T, qui signifie « tueur naturel T ») : groupe hétérogène de lymphocytes T. Ils possèdent des marqueurs de lymphocytes T et de lymphocytes NK. Ils sont dits invariants car ils possèdent un récepteur aux cellules T (TCR) invariant. La plupart de ces cellules reconnaissent la molécule non-polymorphique CD1d, une molécule analogue aux protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui participe à l'activation de la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses.

**Lymphocytes NK** : cellules qui reconnaissent le « non soi » sans l'intervention d'anticorps ou des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et permettent une réaction immune rapide pour « tuer » sélectivement les cellules cancéreuses.

**Lymphocytes T** : appelés aussi globules blancs, ce sont les cellules du système immunitaire présentes dans le sang. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes T sont les cellules du système immunitaire qui participent à la destruction des cellules infectées ou anormales.

**Lymphocytes T auxiliaires ou TCD4+** (en anglais T helper) : type original différencié des autres lymphocytes T, non cytotoxique, agissant seulement comme des intermédiaires de la réponse immunitaire.

**Néphrotoxicités** : mauvais fonctionnement des reins dû à l'absorption d'une substance toxique (médicaments, substance chimique) ou suite à une maladie.

**Neutropénie** : baisse anormale du nombre de certains globules blancs (polynucléaires neutrophiles) dans le sang.

**NLRP3** : protéine à la surface cellulaire qui assemble un complexe protéique dans la cellule, appelé inflammasome, et active des signaux de l'inflammation caractéristique de la réponse immunitaire.

**Pénétrance d'une maladie génétique** : probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque (anomalies génétiques dans le génome). La pénétrance d'une maladie est complète (égale à 100%) quand tous les individus porteurs de l'anomalie génétique sont malades.

**Prophylaxie** : ensemble des mesures visant à empêcher l'apparition, la réapparition et la propagation de la maladie.

**Protéasome** : complexe de plusieurs molécules dont la fonction principale est de dégrader les protéines anormales de manière ciblée.

**Pyroptose** : forme de mort cellulaire programmée affectant les macrophages (cellules de la réponse immunitaire) infectés par certains microorganismes pathogènes.

**RAG1** : protéine impliquée dans le développement des lymphocytes T et B.

**RUNX1** : gène généralement associé à la leucémie aigüe myéloblastique.

**Séquençage** : ensemble de techniques qui permet l'analyse de l'information génétique contenue dans une cellule.

**Splicéosome** : complexe de plusieurs molécules qui participent à la lecture d'un gène et sa transformation en protéine. Il est aussi appelé particule d'épissage (en anglais, splicing).

**Survie globale (OS)** : paramètre de base mesuré lors des essais cliniques. Il s'agit du délai entre l'entrée d'un patient dans un essai clinique et son décès, quel qu'en soit la cause.

**Survie sans événement (EFS)** : paramètre mesuré lorsqu'un traitement est administré pour prévenir ou retarder les complications spécifiques de la maladie. Il s'agit de la durée entre le temps de traitement et l'apparition des premiers signes d'évènements cliniques (fractures, progression de la maladie, rechute, apparition de métastases etc...).

**TET2** : gène impliqué dans la maturation des cellules souches hématopoïétiques.

**TFC3** : gène qui code pour un modulateur de l'expression génique facteur de transcription.

**Thrombopénie** : baisse anormale du nombre de plaquettes dans le sang.

## ABREVIATIONS

**Allo-HSCT** : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

**ATG** : antithymocyte globuline

**BCR** : récepteur des cellules B

**CAR-T cell** : lymphocyte T à récepteur antigénique chimérique (Chimeric Antigen Receptor)

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité

**EFS** : survie sans événement

**G-CSF** : facteur de croissance de la lignée granulocytaire

**GvHD** : réaction du greffon contre l'hôte

**Haplo-HSCT** : greffe haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques

**HLA** : antigène de leucocyte humain

**HMA** : agent hypo-méthylant

**HSCT** : cellule souche hématopoïétique

**IMiD** : immunomodulateurs

**iNKT** : tueur naturel T invariante

**IPC** : inhibiteurs des points de contrôle

**ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase

**LAL** : leucémie aigüe lymphoblastique

**LAL-B** : leucémie aigüe lymphoblastique B

**LAL-T** : leucémie aigüe lymphoblastique T

**LAM** : leucémie aigüe myéloïde

**LDGBC** : lymphome diffus à grandes cellules B

**LH** : lymphome de Hodgkin

**LLC** : leucémie lymphoïde chronique

**LMC** : leucémie myéloïde chronique

**MM** : myélome multiple

**MMRR** : myélome multiple en rechute ou réfractaire

**MRD** : maladie résiduelle minimale

**NK** : tueur naturel

**OS** : survie globale

**SMD** : syndrome myélodysplasique

**TCR** : récepteur des cellules