

DESCRIPTION DES PATHOLOGIES

Les **cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC)** sont les cellules naturelles productrices d'interféron de type I qui représentent un acteur clé des réponses immunitaires innées et adaptatives. Deux grands types de néoplasies impliquant les pDC sont désormais distingués par l'Organisation mondiale de la santé (Khoury *et al.*, 2022; Swerdlow *et al.*, 2017) : **Les leucémies dérivées des cellules dendritiques plasmacytoïdes (LpDC)** ou **Blastic plasmacytoid dendritic cell Neoplasm (BPDCN)** et les **MPDCP (Mature pDC Prolifération)** où la prolifération des pDC est associée à un néoplasie myéloïde (leucémie aiguë myéloïde/**LAM-pDC** ; syndrome myélodysplasique/SMD-pDC, leucémie myélomonocytaire chronique/LMMC-pDC le plus souvent).

La **LpDC** est une leucémie rare (incidence 0.04/1000 habitants), agressive, caractérisée par une atteinte cutanée très fréquente (qui peut être isolée initialement) (Pileri *et al.*, 2012) avec une dissémination leucémique le plus souvent rapide et un pronostic très péjoratif. Elle est plus fréquente chez les hommes (sex ratio entre 3 et 7 selon les études) et affecte principalement les sujets âgés (âge médian au diagnostic entre 60 et 70 ans) avec toutefois 2 pics de fréquence dont un avant 20 ans (Murthy *et al.*, 2018).

Son diagnostic est principalement basé sur ses caractéristiques phénotypiques qui permettent de confirmer l'origine pDC des blastes. De nouveaux marqueurs ont clairement amélioré le diagnostic réalisé par cytométrie de flux sur le sang ou la moelle osseuse (CD123, CD303, CD304, TCL1 cytoplasmique et TCF4 intranucléaire) ou par immunohistochimie, la plupart du temps réalisée sur des biopsies cutanées (mêmes marqueurs plus BCL11A, IRF8, CD2AP, SPIB, SOX4).

En règle générale, l'association des marqueurs CD4, CD56 et CD123 sans expression forte des marqueurs de la lignée myéloïde/lymphoïde est utilisée pour suspecter une LpDC. Cependant, 20-40% des LpDC expriment un marqueur myéloïde (CD33, CD117, CD13, CD15, CD65, CD11c), 50-70% expriment des marqueurs de cellules T (CD7, CD2, CD5) et 5-15% expriment des marqueurs de cellules B (CD22, cCD79a) (Garnache Ottou *et al.*, 2005 ; Garnache Ottou *et al.*, 2019 ; Fachetti *et al.*, 2016). L'expression des marqueurs associés aux LpDC (CD4, CD56, CD303 et CD304) peuvent être faibles ou difficiles à interpréter (Petrella *et al.*, 2004 ; Lamar *et al.*, 2015 ; Bueno *et al.*, 2004) et la plupart de ces marqueurs ne sont pas spécifiques, puisque les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) peuvent également exprimer le CD4, le CD56, le CD304 et le CD123 (Vales *et al.*, 2007 ; Kreuter *et al.*, 2006). C'est particulièrement le cas pour la LAM à composante monocyttaire (LAM-M5 de la classification franco-américano-britannique (FAB)).

Notre équipe a déjà illustré ces phénotypes aberrants avec un cas de cCD3+/low surface (s)CD3- CD4+ CD2+ CD7- CD303- CD304+partiel CD123+ cTCL1+, initialement diagnostiqué comme leucémie aiguë lymphoblastique aiguë (LAL) à cellules T mais reclassifié ensuite en LpDC (Renosi *et al.*, 2021) et d'autres cas similaires avec expression de cCD3 ont été décrits dans la cohorte française (Brett *et al.*, 2022).

Ainsi le diagnostic de LpDC nécessite de réaliser un phénotype étendu pour confirmer de façon certaine l'origine pDC d'une prolifération blastique, c'est que propose de faire le Laboratoire de Biologie Médicale de Référence du réseau ROMI pour tous les centres qui le souhaitent.

Sur le plan génétique, les LpDC se caractérisent par des caryotypes complexes fréquents (57% des cas) (Leroux *et al.*, 2002), avec un profil singulier s'il est comparé aux autres leucémies, avec association de délétions chromosomiques 5q et 12p, et de monosomies 9, 13, 15 emportant respectivement les loci 5q32/*NR3C1* (Emadali *et al.*, 2016), 12p13/*ETV6*, *CDKN1B* 9p21/*CDKN2A/CDKN2B*, 13q14/*RB1* et 15q24/*NTRK3* (Lucioni *et al.*, 2011 ; Renosi *et al.*, 2019). Des pertes du locus 17p13/*TP53* sont également retrouvées dans 10 à 30% des cas (Jardin *et al.*, 2009). Ces pertes de fonction d'*ETV6*, *TP53*, *CDKN2A/CDKN2B* et *NR3C1* sont réputées d'impact défavorable (Menezes *et al.*, 2014 ; Lucioni *et al.*, 2011 ; Emadali *et al.*, 2016). De plus, certaines translocations équilibrées sont présentes chez 10 à 20% des cas, avec remaniements 6q et/ou 8q conduisant à des réarrangements des gènes *MYB* (Suzuki *et al.*, 2017) ou *MYC* (Sakamoto *et al.*, 2018).

Au niveau moléculaire les voies épigénétiques et d'épissage sont particulièrement dérégulées, avec des mutations notamment de *TET2*, *ASXL1* et *ZRSR2* survenant très tôt dans la leucémogénèse. Le modèle actuellement défendu est celui d'une migration de pDC mutées vers la peau, où l'exposition aux UV va induire des anomalies génétiques additionnelles telles que les délétions chromosomiques sus-citées, responsables de la transformation blastique

(Griffin et al., 2023). Les pDC blastiques vont alors proliférer et disséminer, avec émergence de mutations sous-clonales de la voie Ras (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*), ou d'autres voies de signalisation (*FLT3*, *KIT*, *SH2B3*) dont l'impact pronostique serait également défavorable (Shimony et al., ASH, 2023).

La prise en charge des LpDC n'est actuellement pas standardisée mais les recommandations actuelles se basent sur un traitement de type leucémie aigüe (LA) avec une induction de type LAM ou LAL ou une combinaison des 2 qui permet d'obtenir un taux élevé de rémission complète, avec toutefois des rechutes fréquentes si le traitement n'est pas intensifié. Les différentes études rétrospectives publiées montrent un intérêt majeur à l'allogreffe réalisée en 1^{ère} rémission complète (RC) avec des survies globales médianes de 28 à 65 mois (Pagano et al., 2013 ; Roos-Weil et al., 2013 ; Garnache Ottou et al., 2019 ; Laribi et al., 2020 ; Karfan Debaja et al., 2017 ; Murthy et al., 2023). L'étude LpDessai-01 du réseau Français ROMI a associé Methotrexate, L-asparinase, Idarubicine et dexaméthasone dans une étude de phase 2 non randomisée prospective nationale multicentrique (PHRC) en cours d'analyse.

Les thérapies ciblées sont évaluées également dans les LpDC avec le tagraxofsup (Elzonris®) qui a été approuvé par la FDA (2018) et l'EMA (2021) mais qui n'est actuellement pas remboursé en France compte tenu d'un SMR insuffisant. Il s'agit d'une protéine de fusion anti-CD123 associée à la toxine diphtérique qui permet d'obtenir 57% de RC en première ligne avec une survie globale médiane de 15,8 mois avec des patients allogreffés (Pemmaraju et al., 2019). Les résultats sont moins bons si le patient ne peut bénéficier d'une allogreffe avec une médiane de durée de réponse de 68 jours. L'évaluation à plus long terme de cette étude (Pemmaraju et al., 2022), confirme son efficacité et suggère son utilisation comme thérapie de « bridging » vers l'allogreffe.

Des anticorps bispécifiques XmAb14045 (CD123/CD3 anticorps bispécifique) sont évalués ainsi que le pivekimab sunirine (anticorps anti-CD123 conjugué à une chimiothérapie) (Bôle Richard et al., 2022 ; Angelova et al., 2019 ; Cai et al., 2022 ; Xue et al., 2020). D'autres thérapies anti-CD123 sont en évaluation actuellement comme des CAR-T cells ciblant CD123, notamment celui développé par notre équipe est un CAR-T de 3^{ème} génération autologue qui sera évalué en clinique à moyen terme (Bôle Richard et al., 2020 ; Fredon et al., 2023), l'UCART123 de Cellectis (CAR-T allogénique) et le CAR-T autologue de MB-102 (Mustang Bio's).

Les thérapies anti-BCL2, comme le venetoclax, auraient également leur place puisque les LpDC expriment fortement le BCL2. Mais cette monothérapie n'a été testée que sur peu de patients (Agha et al., 2018). L'association du venetoclax avec le tagraxofsup ou les agents hypométhylants (azacytidine) est probablement synergique et nécessite plus d'exploration (Gangat et al., 2022). D'autres équipes ont proposé l'utilisation du bortezomib pour son action sur la voie NFκB, le lenalidomide en cas de délétion d'IKZF1 et du daratumumab (anti-CD38) du fait de l'expression du CD38 dans les BPDCN (Wilson et al., 2021 ; Lee et al., 2023) avec des résultats encourageant sur de petites séries de cas.

Les **MPDCP** sont définies par une prolifération clonale de pDC matures associée à une hémopathie myéloïde comme les LAM, les SMD, les néoplasies myéloprolifératives (NMP), ou les LMMC. Les pDC partagent des marqueurs de clonalité de l'hémopathie myéloïde qu'elles accompagnent et donc font partie de la pathologie.

Les **LAM-pDC** ont une incidence décrite dans 2 études seulement, elle représenteraient 3% et 5% des LAM (Wang et al., 2022 ; Xiao et al., 2021). L'âge médian au diagnostic est également autour de 68 ans avec un sex ratio de 2.1 à 2.8. Les atteintes cutanées sont moins fréquentes que dans les LpDC mais plus que dans les LAM sans excès de pDC (14-55% cas) (Wang et al., 2022 ; Xiao et al., 2021 ; Zalmāi et al., 2020 ; Vermi et al., 2004 ; Fachetti et al., 2016). Un syndrome tumoral est également fréquent.

Les LAM-pDC constituent un diagnostic différentiel difficile avec les LpDC, en particulier parce qu'elles surviennent également plus fréquemment chez des hommes âgés présentant parfois des lésions cutanées (14 à 55% des cas selon les études (Xiao et al., 2021, Zalmāi et al., 2020, Vermi et al., 2004 ; Fachetti et al., 2016). De plus, dans le cadre du diagnostic d'une LA, les aspects cytologiques au myélogramme sont difficiles avec un continuum de différenciation entre les cellules blastiques et les pDC rendant l'identification des pDC difficile. Le phénotype médullaire est indispensable pour identifier cette pathologie : il retrouve un contingent blastique (généralement CD34+, TdT+, CD117+, CD123-/+, CD13+/-, CD33+/-, marqueurs monocytaires +/- selon le type de LAM) et des pDC (CD123+, CD4+, CD56-, CD303+ et CD304+). A ce jour, le diagnostic différentiel entre une LAM-pDC et une LA sans excès de pDC repose sur la détection de plus de 2% de pDC dans la moelle osseuse (Xiao et al., 2021) mais ceci doit être évalué plus avant.

Contrairement aux LpDC, les anomalies cytogénétiques sont simples dans la LAM-pDC (52% de caryotypes simples, 38% de caryotypes normaux) et communes avec les autres LAM (*CBFB::MYH11*, *NPM1*, *KMT2A* réarrangé, trisomie 8, 13). Sur le plan mutationnel, un gène est particulièrement muté : *RUNX1* (Xiao et al., 2021 ; Zalmai et al., 2021). Ainsi, dans 70% des cas de LAM-pDC, une perte de fonction de *RUNX1* est retrouvée, avec mutation monoallélique ou biallélique, contre 5 à 20% des autres LAM. L'hypothèse actuelle est que cette perte de fonction du gène, entraîne un rééquilibrage d'expression génique vers les homologues de *RUNX1*, c'est-à-dire *RUNX2*, impliqué dans la différenciation pDC, et *RUNX3*. A ces mutations s'associent fréquemment des altérations d'*ASXL1*, *DNMT3A*, *BCOR* et/ou *FLT3* (Xiao et al., 2021, Wang et al., 2022). En revanche, le paysage mutationnel des LAM-pDC sans mutation de *RUNX1* reste encore insuffisamment décrit.

Le traitement de ces LAM-pDC est actuellement celui de la LAM, mais la présence de pDC semble apporter un facteur pronostic péjoratif du fait probablement de leur rôle tolérogène favorisant le développement de la LA (Lucas et al., 2019). Les LAM-pDC sont plus souvent de pronostic défavorable selon l'ELN et dans l'étude de Xia et al., la survie médiane des LAM-pDC était de 18.8 mois *versus* 36.6 mois pour les LAM sans excès de pDC (Xiao et al., 2021).