

# Efficacité remarquable du Tofacitinib en traitement d'une leucémie à LGL-T compliquée de neutropénie, polyarthrite et vitiligo étendu

- Adèle CARRÉ, interne, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- Nicolas LOZACHMEUR, interne, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- Nicolas MARTIN SILVA, PH, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- François COMOZ, PH, Anatomopathologie, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- Alexandre NGUYEN, PH, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- Hubert DE BOYSSON, PU-PH, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, France
- Achille AOUBA, PU-PH, Médecine interne, CHU de Caen, 14000 CAEN, FRANCE



**Introduction** – Le traitement de la leucémie à grands lymphocytes granuleux (L-LGL) reste difficile : efficacité insuffisante et/ou transitoire des C et B-DMARDs [1].

Guidées par l'identification de dysrégulations de certaines voies de signalisation inflammatoires, notamment de l'IL-6 [2], les 1<sup>ères</sup> expériences d'utilisation des inhibiteurs de JAK (JAKi), semblent prometteuses dans les L-LGL [3].

## Observation –

**L-LGL-T** chez une femme de **85 ans**, depuis **7 ans**, avec explorations virales et tumorales extensives négatives.

**Atteintes** – Polyarthrite, vitiligo, HTAP, thyroïdite, syndrome de Sjögren et neutropénie récidivante sévère (multiples hospitalisations pour aplasies fébriles).

**Taux de LGL** – Fluctuant **15-45%** des L-T totaux. Clonalité moléculaire non prouvée.

## Traitements –

**Précédemment** : Ciclosporine et Cyclophosphamide p.o. (efficacité incomplète et transitoire).

**Actuellement** : Méthotrexate. + Prednisone + Filgrastim

**N<sup>ième</sup> hospitalisation** pour pneumopathie sur nouvelle aplasie (0 PNN) et synovites

➤ Début **Tofacitinib** (5 mg x2/j) pour persistance agranulocytose à J14 de filgrastim.

## Evolution sous JAKi –

1) **Réponse complète**: Synd. Inflamm., arthrites & neutropénie

2a) A J10 (Filgrastim+JAKi) : **polynucléose +++** (98G/L) & **S. Sweet** clinique (Fig.1A) & histologique (Fig.2)

2b) Résolution rapide du Sweet à l'arrêt du filgrastim.

## Explorations –

1) **Signature INF négative** avant JAKi

2) **Élévation forte IL-6** avant, puis normalisation /s JAKi

3) **LGL diminués** de 50% à 7% des L-T totaux /s JAKi.

Figure 1

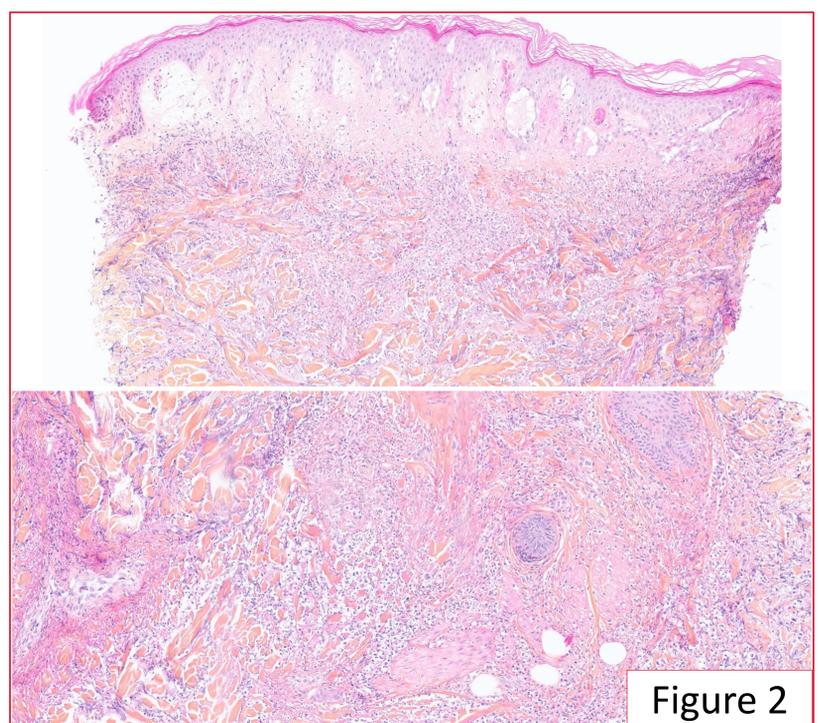


Figure 2

## Réponse maintenue à distance (M24) sous Tofacitinib

**Clinique** – Aucune activité rhumatologique + **régression complète du vitiligo** (Fig. 1B).

**Hématologique** – Pas de récurrence de neutropénie (PNN > 4G/L); LGL restants < 10% des L-T.

➤ Décroissance puis arrêt de la corticothérapie et arrêt du méthotrexate.

## Conclusion –

**2<sup>ème</sup> cas** rapporté de l'usage du **Tofacitinib** pour une leucémie à LGL-T **réfractaire** : Ici, réponses clinique et cytologique (PNN) complètes, se rajoutant aux 37 cas publiés de traitement par JAKi de leucémie à LGL avec **efficacité globalement bonne**, notamment hématologique [3, 4, 5, 6].

Ce cas alerte en outre quant au **risque de S. Sweet** de l'association JAKi + G-CSF.

Enfin, ces données soutiennent :

1) La **contribution pathogénique** et les **perspectives de ciblage thérapeutiques** des voies JAK/STAT et de l'IL-6 dans la **L-LGL-T** et ses manifestations systémiques.

2) L'efficacité potentielle des JAKi dans le vitiligo.

## Références –

- [1] Ullah F, et al. Large Granular Lymphocytic Leukemia: Clinical Features, Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Cancers 2024;16:1307. <https://doi.org/10.3390/cancers16071307>.
- [2] Kuusanmäki H, et al. Drug sensitivity profiling identifies potential therapies for lymphoproliferative disorders with overactive JAK/STAT3 signaling. Oncotarget 2017;8:97516–27. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22178>.
- [3] Marchand T, et al. Efficacy of ruxolitinib in the treatment of relapsed/refractory large granular lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2024;bjh.19476. <https://doi.org/10.1111/bjh.19476>.
- [4] Bilori B, et al. Tofacitinib as a novel salvage therapy for refractory T-cell large granular lymphocytic leukemia. Leukemia. déc 2015;29(12):2427-9. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.280>
- [5] Moignet A, et al. Ruxolitinib for refractory large granular lymphocyte leukemia. Am J Hematol. 1 oct 2021;96(10):E368-70. <https://doi.org/10.1002/ajh.26275>
- [6] Moskowitz AJ, et al. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. Blood. 30 déc 2021;138(26):2828-37. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013379>