

Références

[1] Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 132 : 2456-64.

[2] Chim CS, Liu H, Lie AK, et al. Unsustained complete response of less than 24 months after autologous stem cell transplantation predicts

aggressive myeloma with short survival. *Hematol Oncol* 2014 ; 32 : 205-11.

[3] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011 ; 117 : 4691-5.

[4] Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, et al. Relapse after complete response in

newly diagnosed multiple myeloma: implications of duration of response and patterns of relapse. *Leukemia* 2019 ; 33 : 730-8.

[5] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : e328-46.

Inhibiteur de check-point : gare à l'anémie hémolytique auto-immune !

Arthur Bobin
Cécile Tomowiak
Xavier Leleu

Les inhibiteurs de *check-point* sont une nouvelle classe de traitements utilisés en cancérologie. Initialement introduits pour le traitement des cancers solides (mélanome, cancer du poumon, etc.), leurs indications en hématologie ne cessent de s'élargir. Ainsi, les anticorps monoclonaux inhibiteurs de *check-point* comme le nivolumab et le pembrolizumab (des anti-PD-1, pour *programmed cell death protein*) montrent des résultats très encourageants concernant les lymphomes de Hodgkin [1, 2]. Ils ont également été testés, avec plus ou moins de succès, ou sont en cours d'évaluation dans de nombreuses autres pathologies lymphoïdes, comme les lymphomes non hodgkiniens ou le myélome multiple [3], mais aussi dans les pathologies myéloïdes. Leur action, de façon très simplifiée, consiste à moduler la réponse immunitaire en restaurant et en potentialisant l'action des lymphocytes T pour lutter contre les cellules tumorales. Toutefois, les lymphocytes activés n'ayant pas une action spécifique il peut en résulter des manifestations auto-immunes, qui constituent les principaux effets indésirables de ce type de thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), bien que rare, peut s'avérer très contraignante pour le patient (fatigue, trans-

fusions, etc.) et difficile à gérer pour le praticien. L'utilisation de plus en plus fréquente de ces molécules nécessite donc une meilleure connaissance de cet effet indésirable, relativement peu décrit auparavant dans la littérature. C'est pourquoi Leaf et al. [4] ont décidé de s'intéresser aux caractéristiques cliniques et biologiques ainsi qu'aux traitements des patients présentant une AHAI sous traitement par inhibiteur de *check-point*.

L'étude présentée ici est une étude rétrospective observationnelle multicentrique ayant permis de recruter quatorze patients à travers neuf centres aux États-Unis. Il s'agit à ce jour de la plus grande cohorte de patients présentant une AHAI sous inhibiteur de *check-point*. L'âge médian des patients était de 65 ans, avec 50 % d'hommes. La pathologie la plus fréquemment traitée était le mélanome (n = 9). Les traitements utilisés étaient le pembrolizumab (n = 6), l'ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 4) ou seul (n = 1) et le nivolumab seul (n = 3).

Le délai médian d'apparition d'une AHAI après initiation du traitement était de cinquante-cinq jours (9-377), alors que le taux d'hémoglobine médian avant traitement et le nadir étaient de respectivement 11,8 g/dL (10,2-12,9) et 6,3 g/dL (6,1-8,0). Il faut noter que seuls huit (62 %) patients avaient un test de Coombs direct positif. Quatre patients (29 %) étaient porteurs

d'un syndrome lymphoprolifératif préexistant, parmi lesquels deux avaient un test de Coombs direct positif avant l'initiation du traitement par inhibiteur de *check-point*. Par ailleurs, le traitement a été arrêté ou suspendu pour onze patients (79 %) et tous ont été traités par glucocorticoïdes. Trois patients ont nécessité un traitement de deuxième ligne tel que le rituximab ou des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses. Une réponse complète, selon les critères définis par les auteurs, a pu être observée chez douze patients (86 %) et une réponse partielle chez deux (14 %). Enfin, sept patients ont soit continué le traitement, soit ont été exposés à un inhibiteur de *check-point* différent ; seul un d'entre eux a présenté une récurrence d'AHA.

Les auteurs ont par ailleurs identifié dix-sept cas d'AHA sous inhibiteurs de *check-point* publiés dans la littérature. Parmi eux, quatorze (82 %) avaient un test de Coombs positif. Tous ont été traités par corticoïdes, quinze (88 %) ont répondu ; deux patients ont eu recours à d'autres immunosuppresseurs comme le rituximab et des immunoglobulines polyvalentes. Cinq d'entre eux ont reçu à nouveau un inhibiteur de *check-point* et un seul parmi eux a rechuté de l'AHA.

Malgré une fréquence qui reste aujourd'hui encore peu élevée, l'AHA au cours des traitements par inhibiteurs de *check-point*, dont

l'utilisation en hématologie évolue constamment, doit conduire les cliniciens à être vigilants tant sur le plan diagnostique que de la prise en charge. L'utilisation de scores diagnostiques objectifs doit être mise en place, le test de Coombs n'étant pas des plus informatifs, et une définition précise des critères de réponse doit être établie. Actuellement, il est recommandé d'arrêter le traitement de façon permanente [5], ce qui constitue une perte de chance chez des patients déjà multitraités et souvent en situation d'impasse thérapeutique. Il apparaît dans cette étude, sur peu de patients, que le traitement avait pu être repris

sans risque. Il faudra également définir des prises en charge de deuxième voire de troisième ligne chez le patient non répondeur aux corticoïdes. De nouvelles données seront nécessaires, sur des cohortes plus importantes, afin d'élucider les mécanismes de l'AHAI chez ces patients et pour améliorer sa prise en charge afin de garantir aux patients la meilleure prise en charge de leur pathologie maligne.]

Références

[1] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2014 ; 372 : 311-9.

[2] Moskowitz CH, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study. *Blood* 2016 ; 128 : 1107.

[3] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood* 2014 ; 124 : 291.

[4] Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune check-point inhibitors. *Am J Hematol* 2019 ; 94 (5) : 563-74.

[5] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune check-point inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (17) : 1714-68.

Entretien par ixazomib après autogreffe de cellules souches dans le myélome multiple

Nicolas Stocker

Le traitement d'entretien par agent immunomodulateur (lénaïdomide) après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) chez les patients atteints de myélome multiple (MM) a permis une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression (SSP) [1]. Cependant, ce traitement d'entretien ne permet pas d'améliorer la survie des patients dits de haut risque pronostique [2]. Les auteurs de cette étude ont donc mené un essai randomisé de phase III, contrôlée par placebo, évaluant un traitement d'entretien par ixazomib, un inhibiteur du protéasome, au décours d'une auto-CSH chez des patients atteints de MM [3]. Entre juillet 2014 et mars 2016, 656 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués ont été inclus dans cette étude avec un âge médian de 58 ans (écart interquartile [IQR] : 52-64). Après randomisation, 395 ont reçu un traitement d'entretien par ixazomib et 261 un placebo. Avec un

suivi médian de trente mois (IQR : 27-36), le traitement d'entretien par ixazomib permettait une réduction de 28 % du risque de progression ou de décès en comparaison au placebo. Ainsi, la SSP dans le groupe ixazomib était de vingt-six mois (95%CI : 24-34) et de vingt et un (95%CI : 18-25) dans le groupe placebo (hazard ratio [HR] : 0,72, 95%CI : 0,58-0,89 ; P = 0,002). Parmi les populations de haut risque, les auteurs ont observé une amélioration significative de la SSP chez les patients âgés d'au moins 60 ans (P = 0,012) ou ayant un score pronostique international à 3 au diagnostic (P = 0,047) grâce au traitement d'entretien par ixazomib. De manière intéressante, la proportion de patient de haut risque cytogénétique atteignant une SSP à vingt-quatre mois dans le groupe ixazomib était supérieure à celle du groupe placebo (46 contre 24 %, respectivement), et ceci que les patients soient naïfs de traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (P = 0,038) ou préalablement traités par borté-

zomib (P = 0,011). Le traitement d'entretien par ixazomib permettait notamment un gain de SSP indépendant du statut de la maladie résiduelle après auto-CSH.

Sur le plan de la tolérance, 108 (27 %) patients du groupe ixazomib et cinquante et un (20 %) du groupe placebo ont présenté des effets indésirables graves. Les principaux effets indésirables, communs aux deux groupes, étaient des toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie), des infections, des troubles digestifs ou des rashes cutanés. Soixante-treize (19 %) patients dans le groupe ixazomib et trente-neuf (15 %) dans le groupe placebo ont présenté des neuropathies périphériques, tandis que les événements cardiovasculaires et thrombotiques étaient observés chez 3 % des patients du groupe ixazomib et 2 % de ceux du groupe placebo. Enfin, seuls 3 % des patients de chaque groupe ont développé une néoplasie secondaire au décours de l'auto-CSH. En conclusion, cette étude démontre l'efficacité et la tolérance acceptable