



Références

[1] Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexaméthasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre,

open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ; 394 : 2096-107.

[2] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012 ; 26 : 149-57.

[3] Moreau P, Zamagni E, Mateos MV. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline – therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J* 2019 ; 20 (9) : 38.

[4] Mickael J, Richardson PG, Usmani SZ, et al. A phase Ib study of istaunimab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019 ; 134 : 123-33.

doi: 10.1684/hma.2020.1510

Intérêt d'une prophylaxie par lévofloxacine dans le myélome multiple au diagnostic

Jean Lemoine

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique du myélome au cours des dernières années a permis une amélioration du pronostic au long cours des patients. Cependant, les infections restent une cause de mortalité précoce, responsable d'un cinquième des décès. La période la plus critique correspond aux trois mois suivant le diagnostic [1, 2]. Des stratégies de prophylaxie anti-infectieuse semblent donc importantes à mettre en place. Cependant, à ce jour il n'existe pas d'essai comparatif apportant un haut niveau de preuve de leur efficacité et les protocoles de prophylaxie sont empiriques et hétérogènes entre les centres. Un essai prospectif randomisé de phase III a donc voulu évaluer l'intérêt de la prophylaxie par lévofloxacine sur la survenue du premier épisode fébrile et sur la réduction de la mortalité précoce au diagnostic de myélome multiple [3].

Entre août 2012 et avril 2016, 977 patients avec un diagnostic de myélome ont été inclus dans les 14 premiers jours de traitement. Cet essai multicentrique mené au Royaume-Uni compare une prophylaxie pendant 12 semaines par lévofloxacine 500 mg/j versus placebo. L'allocation au groupe de traitement repose sur une randomisation équilibrée et stratifiée sur le centre, le débit de filtration glomérulaire et

l'indication d'autogreffe. Les deux groupes sont comparables avant l'intervention, notamment sur les facteurs pronostiques et sur le traitement du myélome avec 98 % des patients recevant des immunodulateurs ou des inhibiteurs du protéasome. Le critère de jugement principal est le composite du temps jusqu'au premier épisode fébrile (≥ 38 °C avec nécessité d'introduire une antibiothérapie) et du temps jusqu'au décès, toutes causes confondues.

L'essai montre une réduction significative de la fréquence du premier épisode fébrile et de la mortalité sur la période des 12 premières semaines avec 95 événements/489 patients (19 %) dans le groupe recevant la lévofloxacine contre 134 événements/488 patients (27 %) dans le groupe recevant le placebo (HR 0,66 ; IC95% : 0,51-0,86 ; $p = 0,0018$). L'analyse en sous-groupes retrouve une réduction du risque sur les deux événements du critère composite : 87 (18 %) épisodes fébriles contre 112 (23 %) épisodes et quatre (1 %) décès contre 15 (3 %) décès en comparant le groupe prophylaxie et le groupe placebo respectivement.

Dans une analyse de type survie ajustée sur les facteurs pronostiques au diagnostic et sur l'éventuelle association à une prophylaxie par cotrimoxazole, avec une moyenne de suivi de 12 mois, les auteurs rappor-

tent une amélioration de la survie globale chez les patients recevant la lévofloxacine pour les 12 semaines initiales avec une survie globale de 98 % contre 95 % dans le groupe placebo ($p = 0,081$). Cependant, ce bénéfice n'est pas retrouvé en analyse en point final à 12 mois.

Il existe une bonne tolérance de cette stratégie prophylactique. Les effets indésirables spécifiquement observés dans le groupe lévofloxacine sont 1 % de tendinites totalement ou partiellement réversibles à l'arrêt du traitement et un cas suspecté de confusion. Pour 5 % des patients recevant la lévofloxacine une réduction de la posologie a dû être effectuée en raison d'une dégradation de la fonction rénale au cours des 12 premières semaines de traitement.

En conclusion, il semble y avoir un intérêt à la mise en place d'une prophylaxie par lévofloxacine pour diminuer la mortalité précoce chez les patients nouvellement traités pour un myélome multiple. Cependant, il n'existe pas d'impact significatif sur la mortalité à 1 an. Ces résultats doivent être considérés dans le contexte d'un faible taux de mortalité globale dans cette étude. Par ailleurs, la question de l'impact sur l'écologie bactérienne et sur l'acquisition de résistances sous cette antibiothérapie préventive doit être soulevée. De façon intéressante, un suivi prospectif du portage bactérien

sur les 12 semaines de traitement puis à 4 semaines de l'arrêt du traitement concernant *Clostridium difficile*, les entérobactéries BLSE et les SARM n'a mis en évidence aucune différence entre les deux groupes dans cet essai. L'efficacité attendue dépend bien sûr des données de résistances bactériennes dans la population d'intérêt. En particulier, l'extrapolation des résultats semble possible au regard des taux de résistances similaires d'*Escherichia*

coli aux fluoroquinolones entre la France et le Royaume-Uni, aux alentours de 17,5 % [4].

Références

- [1] Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015 ; 100 : 107-13.
- [2] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research

Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 9219-26.

[3] Drayson MT, Bowcock S, Planché T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019 ; 20 : 1760-72.

[4] European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas –Antimicrobial resistance. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> (accessed Jan. 21 2019).

Un CAR peut en cacher un autre : cellules CAR-T anti-CD22 dans la leucémie aiguë lymphoblastique B en rechute ou réfractaire

Laura Cailly
Xavier Leleu
Niels Moya

Pour les patients souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique B réfractaire ou en rechute (LAL-B r/r) après traitement conventionnel (polychimiothérapies et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques), le développement des cellules CAR-T ciblant CD19 a constitué une avancée thérapeutique majeure. En effet, 70 à 90 % des patients ainsi traités ont obtenu une rémission complète (RC). Cependant, près de la moitié d'entre eux ont rechuté dans la première année après traitement, principalement par perte d'expression du CD19 par les cellules leucémiques [1] créant un nouveau besoin thérapeutique pour ces patients. Le CD22 étant fortement exprimé par les cellules tumorales des LAL-B r/r, une équipe américaine a évalué l'efficacité d'un CAR-T ciblant CD22 chez 21 patients avec une LAL-B r/r et observé 74 % de RC [2]. Le Dr Pan a mené, au centre hospitalier de Beijing, une étude unicentrique, de phase I, sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement par cellules CAR-T ciblant CD22 chez des patients avec

une LAL-B r/r en échec après traitement par cellules CAR-T anti-CD19 ou inéligibles à ce dernier [3]. Entre juillet 2017 et mai 2018, 34 patients (dont huit adultes), âgés de 1 à 55 ans (âge médian de 10 ans), atteints de LAL-B r/r et en échec de cellules CAR-T anti-CD19 ou inéligibles à ce dernier ont été inclus. Trente et un patients (91 %) avaient bénéficié des cellules CAR-T anti-CD19, 11 étaient en rechute et 20 sans réponse hématologique après une ou deux injections de CAR-T anti-CD19. Treize patients (38 %) étaient allogreffés. Le critère de jugement principal était le taux de rémission à 30 jours de l'injection des cellules CAR-T et la tolérance du traitement. Parmi les objectifs secondaires, le taux de maladie résiduelle détectable (MRD) était mesuré par cytométrie en flux. Le protocole de conception des cellules CAR-T ciblant CD22 était le même que celui des cellules CAR-T anti-CD19. Les lymphocytes T provenaient du malade, à l'exception des patients précédemment allogreffés présentant plus de 30 % de blastes circulants ou moins de 1 000 PNN/mm³ pour qui les lymphocytes provenaient du donneur allogénique. Tous les patients recevaient une lymphodéplétion par fludarabine

30 mg/m²/j et cyclophosphamide 250 mg/m²/j à J-5 et J-3, avec à J0 la réinjection des cellules CAR-T. Les patients non greffés ont reçu une dose médiane de $7,5 \times 10^5$ cellules/kg tandis que les patients greffés recevaient 1×10^5 cellules/kg. Seulement 30 patients ont pu être analysés sur leur niveau de réponse à J30 de l'injection des cellules CAR-T, quatre étant décédés avant l'évaluation. Au total, 24 patients (70 %) ont obtenu une RC ou RC avec récupération hématologique incomplète (RCi). Chez les 21 patients en rechute hématologique à l'inclusion, 19 ont obtenu une rémission (RC/RCi) et 18 une MRD négative. Sur les cinq patients en MRD positive à l'inclusion, trois patients l'ont négativé (soit 60 %). Enfin, les quatre patients analysés restaient exclusivement une maladie extra-médullaire, deux ont obtenu une rémission complète, un troisième une rémission partielle. Cinq patients (16 %) ont été considérés non répondeurs : trois d'entre eux avaient un taux d'expansion de cellules CAR-T *in vivo* significativement inférieur aux patients répondeurs ($p = 0,048$). Concernant la tolérance des cellules CAR-T ciblant CD22, 31 patients