

mofétil). Deux patients ont développé une pneumopathie bactérienne, un patient a développé une bactériémie à *S. aureus*, un patient a développé une infection urinaire à *E. coli*. Trois patients ont développé une infection virale : une réactivation virale pour un patient, des ulcérations herpétiques à HSV1 pour un patient, et une infection respiratoire virale haute. Un patient a développé une aspergillose pulmonaire.

En analyse univariée, aucune caractéristique pré greffe n'était liée à l'augmentation des infections, mais il y avait significativement plus d'infections chez les patients présentant une A-GVHD-CR (*versus* C-GVHD-CR) ($p < 0,005$). Parmi les patients traités pour une A-GVHD-CR, ni le jour postallogreffe, ni l'apparition d'une neutropénie, ni le nombre de thérapies précédentes n'étaient associés à l'apparition d'une infection.

Cette étude montre une bonne efficacité du ruxo dans la GVHD CR mais son originalité est de décrire les

complications infectieuses dans cette situation. Avec 68 % d'infections en cas de A-GVHD CR et 21 % d'infections en cas de C-GVHD CR, les auteurs soulignent le haut risque d'infections du ruxo dans cette indication. Cependant, ce nombre d'infections, peut également en partie s'expliquer par le pourcentage de patients sous corticoïdes (38 % pour la A-GVHD CR et 80 % pour la C-GVHD CR) ou/et sous un autre immunosuppresseur chez ces patients fragiles. De plus, dans cette étude, plusieurs autres facteurs pouvant augmenter le risque infectieux n'ont pas été étudiés notamment les autres immunosuppresseurs utilisés, la réponse de la GVHD, les comorbidités du patient, ses antécédents infectieux, etc. Ensuite, si certaines complications sont graves voire mortelles (notamment en cas de A-GVHD CR) certaines de ses complications restent tolérables (infection respiratoire virale haute, réactivation HHV6 non compliquée, etc.) alors que le bénéfice du traitement semble certain. Enfin, cette étude montre la

nécessité d'une étroite surveillance chez les patients sous ruxo pour une GVHD CR et notamment en cas de A-GVHD CR.]

Références

- [1] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, *et al.* Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015 ; 29 : 2062-8.
- [2] Choi J, Cooper ML, Alahmari. *et al.* Pharmacologic blockade of JAK /JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS ONE* 2014 ; 9 : e109799.
- [3] Jackson SW, Jacobs HM, Arkatkar T, *et al.* B cell IFN- γ receptorsignaling promotes autoimmune germinal centers via cell-intrinsic induction of BCL-6. *J Exp Med* 2016 ; 21 : 733-50.
- [4] Dioverti MV, Abu Saleh OM, Tande AJ. Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. *Infect Dis* 2018 ; 5 : 381-7.
- [5] Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, *et al.* Risk factors for infections in myelofibrosis. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 37-41.
- [6] Abedin S, McKenna E, Chhabra S, *et al.* Efficacy, toxicity, and infectious complications in ruxolitinib-treated patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25 : 1689-94.

Place de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques d'emblée chez les patients porteurs d'un syndrome myélodysplasiques de haut risque et leucémies aiguës myéloblastiques secondaires

Laure Farnault
Geoffroy Venton

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (Allo-HSCT) est le seul traitement potentiellement curatif des syndromes myélodysplasiques (SMD), notamment ceux de haut risque mais aussi des leucémies aiguës myéloblastiques secondaires (LAM^{2aire}) qui comprennent les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) et LAM post-chimiothérapie (LAM-t). La place de la cytoré-

duction (*debulking*) avant l'Allo-HSCT reste en revanche un sujet controversé.

Deux approches thérapeutiques peuvent être discutées. La première est de conduire les patients à l'Allo-HSCT en rémission complète (RC) avec une maladie résiduelle (MRD) négative ou à défaut, la plus basse possible. Si cette option est retenue, la question du meilleur traitement cytoréducteur se pose. En effet, la chimiothérapie intensive (CI) apporte le plus de chance d'obtenir une RC, mais avec une morbi-morta-

lité non négligeable. L'alternative est celle des agents hypométhylant (HMA), moins efficace, certes, mais moins toxique. L'alternative envisageable, consiste à prioriser l'Allo-HSCT, afin de réduire le plus possible les toxicités inhérentes aux traitements cytoréducteurs (CI/HMA) mais également limiter la sélection de population sous-clonales résistantes aux traitements. Schroeder et son équipe présentent ici une étude rétrospective portant sur une cohorte de 165 patients allogreffés entre 1999 et

2016, 126 porteurs d'un SMD de haut risque et 39 d'une LAM²aire [1]. Sur ces 126 patients, 41 % ont été allogreffés d'emblée, il s'agissait de patients significativement plus jeunes, majoritairement de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et LAM-t. Parmi ces patients, 59 % ont été allogreffés après cytoréduction (2/3 : CI type 3+7 ; 1/3 : HMA), avec obtention d'une rémission complète (RC) chez 59 % des patients ayant reçus une CI, *versus* 18 % des patients ayant reçu un traitement par HMA ($p < 0,0001$).

Au total la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) de l'ensemble de la population étaient respectivement de 54 % et 39 % à cinq ans. La SG à cinq ans était respectivement de 61, 50 et 45 % ($p = 0,012$) pour les bras Allo-HSCT d'emblée, CI et HMA, et la SSP de 38, 41 et 38 % ($p = 0,9$). Une blastose médullaire $>$ ou $<$ à 10 % n'impactait ni la SG ni la SSP. Les traitements avant Allo-HSCT ne semblent pas avoir d'impact sur la SG, la SSP, l'incidence cumulée de rechute ainsi que la mortalité non liée à la maladie. Une cytogénétique défavorable, un conditionnement

d'intensité réduite (*versus* myéloablatif) et un type de donneur non apparenté restent de mauvais pronostic. Comparativement au bras Allo-HSCT d'emblée, la SG à cinq ans semble inférieur dans le sous-groupe CI-réfractaire (34 *versus* 64 % ; $p = 0,3$) et HMA-non répondeurs (42 *versus* 61 % ; $p = 0,7$). Une des hypothèses avancée est la sélection de clones résistants par le traitement préalable. Les patients non prétraités ont plus de chance de répondre aux HMA en rechute postallogreffe que les autres (58 % RC *versus* 10 % ; $p = 0,0005$) et ont une SG à deux ans post-rechute supérieure (59 *versus* 19 % ; $p = 0,0001$).

Cependant quelques réserves doivent être émises concernant ces résultats : la stratégie Allo-HSCT d'emblée nécessite une disponibilité rapide du greffon et concerne une population sélectionnée de patients (médiane de délai pour allogreffe 5,7 mois [1 ; 177]). Il s'agit d'une étude rétrospective avec des différences significatives d'âge (patient plus jeune dans le bras Allo-HSCT), de diagnostic (plus AREB-2 et AML-t dans le bras Allo-HSCT d'emblée) et de conditionne-

ments (plus de conditionnement d'intensité réduite pour le bras HMA, plus de conditionnement intensif de type fludarabine, cytarabine et amsacrine (FLAMSA) pour le bras Allo-HSCT d'emblée). Enfin, dans le bras Allo-HSCT seuls cinq patients avaient une LAM *versus* trente dans le bras CI ce qui nous empêche de tirer des conclusions concernant patients avec LAM-t ou LAM-MRC.

Au total, ces données suggèrent qu'une stratégie d'allogreffe up-front n'est pas inférieure à celle d'une cytoréduction préalable, au moins chez les patients avec SMD de haut risque, et qu'elle est à envisager également pour les LAM²aire. Chez ces patients, en cas de rechute post allo-HSCT, l'utilisation des HMA avec infusions des lymphocytes du donneur (DLI) semble une stratégie optimale lorsque le patient n'a pas été exposé aux HMA avant allogreffe.]

Références

[1] Schroeder T, Wegener N, Lausker M, *et al.* Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25 : 1550-9.

Toxicité cardiaque des inhibiteurs du protéasome

Zoé Van de Wyngaert

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de myélome, du fait d'un allongement de la survie globale, mais également d'une toxicité spécifique de certains traitements [1]. Les inhibiteurs du protéasome (IP), tels que le bortézomib, et surtout le carfilzomib, présentent une toxicité cardiaque spécifique, se manifestant notamment par une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, ou des épisodes d'arythmie [1].

L'objectif de l'étude prospective PROTECT était de définir et quantifier les effets indésirables cardiovasculaires (EICV) des IP, et de déterminer des facteurs prédictifs de survenue de ces complications [2]. Les patients bénéficiaient d'une évaluation cardiovasculaire initiale puis à chaque cycle, et jusqu'à douze mois après la fin du traitement par IP. Au total, quatre-vingt-quinze patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, traités par IP entre 2015 et 2018 ont été suivis ; trente ont reçu du bortézomib et soixante-cinq du carfilzomib. Le

suivi médian était de vingt-cinq mois (3-41,8). Le carfilzomib était administré à la dose de 27 mg/m² bihebdomadaire pour 79 % des patients ($n = 51$), 56 mg/m² hebdomadaire pour 6 % ($n = 4$) et 70 mg/m² hebdomadaire pour 15 % ($n = 10$). La durée moyenne de traitement par carfilzomib était de quatre-vingt-dix-neuf jours (81-147), soit environ quatre cycles de traitement.

Au cours du suivi, trente-trois patients (51 %) traités par carfilzomib ont présenté des EICV, rapportés dans le *tableau 1*. Il n'a pas été