

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* myéloablative) 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, Lauseker 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



Tableau 1

**Effets indésirables cardiovasculaires chez les patients traités par carfilzomib (n = 56).
Les données sont données en chiffres (%).**

	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5	Total
Insuffisance cardiaque	12 (21)	11 (20)	-	23 (41)
Hypertension artérielle	-	13 (23)	-	13 (23)
Douleur thoracique	8 (14)	1 (2)	-	9 (16)
Hypertension pulmonaire	2 (3,5)	2 (3,5)	-	4 (7)
Arythmie	2 (3,5)	2 (3,5)	-	4 (7)
Syndrome coronarien aigu (SCA)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (6)

observé de complications thromboemboliques. Un décès, attribué à un infarctus du myocarde, est survenu dans les 24 h après une perfusion de carfilzomib. Quarante-six pour cent de ces EICV sont survenus au cours des trois premiers mois de traitement, et 33 % au cours du premier mois.

L'hydratation associée aux perfusions (\geq ou $<$ 1 L de sérum physiologique par semaine), la dose de carfilzomib reçue (27 versus 56 mg/m² ou plus) ou la durée de perfusion (sur 10 min ou plus longue) ne semblait pas modifier la survenue de ces EICV, tout comme la prise d'IMiD ou la dose de dexaméthasone associée.

En revanche, un taux de peptides natriurétiques de type B (BNP) $>$ 100 pg/mL ou de N terminal-pro-BNP (NT-proBNP) $>$ 125 pg/ml avant traitement était associé à une plus grande incidence d'EICV (odds

ratio 10,8, $p <$ 0,001). L'élévation de ces marqueurs par rapport au baseline dans les trois premières semaines de traitement était également un facteur de risque (odds ratio 36 ; $p <$ 0,001). La troponine, l'ECG, et l'échographie cardiaque n'étaient pas prédictifs de la survenue de ces EICV. Pour l'ensemble de la population, le traitement par IP a pu être poursuivi sans modification dans 48 % des cas ($n = 31$) ; 41 % ($n = 26$) des EICV ont imposé un décalage et/ou une réduction des doses ; 11 % des patients ($n = 7$) ont dû interrompre le traitement définitivement. La majorité de ces EICV était transitoire, avec une résolution des paramètres biologiques en 24,5 jours en médiane.

En conclusion, les EICV sont fréquents avec le carfilzomib ; en plus de l'insuffisance cardiaque et de l'HTA, il faut également signaler

la survenue de syndromes coronariens aiguës, d'arythmie, et d'hypertension pulmonaire. Le BNP et le NT-proBNP semblent être des marqueurs fiables, et devraient être intégrés dans la surveillance habituelle de ces patients. Il est intéressant de noter que cette toxicité est indépendante de la dose de carfilzomib reçue. Heureusement, cette toxicité semble résolutive dans la plupart des cas ; les modalités de réintroduction du carfilzomib dans cette situation restent encore à définir.]

Références

- [1] Li W, Garcia D, Cornell RF, et al. Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 980-8.
- [2] Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 1946-55.

Traitement par sélinexor du myélome multiple triple réfractaire

Nicolas Stocker

Les progrès thérapeutiques récents, tels que le développement des agents immunomodulateurs, des inhibiteurs du protéasome ou des anticorps monoclonaux, ont significativement amélioré la survie

des patients atteints de myélome multiple [1]. Cependant, les rechutes restent fréquentes, avec des myélomes multiples pouvant être réfractaires à ces trois classes thérapeutiques (dits myélomes multiples triple réfractaires). Le sélinexor, un inhibiteur sélectif de l'exportine 1 (XPO1),

une protéine responsable de l'export nucléaire et surexprimée dans ce contexte, pourrait être une option de traitement prometteuse chez ces patients. Les études précliniques ont révélé une activité apoptotique antitumorale par rétention nucléaire et activation de protéines suppressives