

teur de l'enzyme de conversion et/ou β -bloquant permet de stabiliser, voire d'améliorer la fonction systolique ventriculaire gauche.

Les toxicités « tardives » rapportées seraient donc le plus souvent la résultante de toxicités précoces (première année) non diagnostiquées qui se seraient progressivement aggravées, et qui aurait pu être évitées.

Nous insistons donc sur les recommandations des sociétés de cardiologie pour ne pas sous-évaluer ce risque d'insuffisance cardiaque qui concernerait environ 11 % des patients, cela afin de permettre d'instaurer un traitement adapté le plus précocement possible [5] :

– évaluation cardio-oncologique (consultation, électrocardiogramme, échocardiographie complète avec FEVG et mesure du *strain* ventriculaire gauche et dosage de la troponine pour

valeur de référence) avant administration d'anthracyclines,

– suivi par biomarqueur = dosage de la troponine dans les 72 h de chaque cure de CHOP ou de R-CHOP, – une échographie cardiaque est indiquée avant la cure suivante en cas d'ascension de la troponine, afin de dépister une toxicité précoce et d'introduire un traitement cardioprotecteur pour la suite du traitement, – une échographie de contrôle (FEVG et *strain*) est indiquée en fin de traitement, à six mois puis à un, à trois et à cinq ans.

Enfin d'autres pistes, telles le remplacement de la doxorubicine par l'épirubicine, la pixantrone ou l'ajout du dexrazoxane, ont été proposées et méritent encore d'être considérées.]

Références

[1] Baech J, Hansen SM, Lund PE, Soegaard P, et al. Cumulative anthracycline exposure and risk

of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol* 2018 ; 183 : 7-726.

[2] Linschoten M, Kamphuis JAM, Van Rhenen. et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020 ; 7 : e295-308.

[3] Fornaro A, Olivetto I, Rigacci L, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018 ; 20 : 898-906.

[4] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015 ; 131 : 1981-8.

[5] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clinical-guidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment : ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020 ; 31 : 171-90.

Traitement sous-cutané par daratumumab du myélome en rechute ou réfractaire

Nicolas Stocker

Le daratumumab, un anticorps monoclonal humain anti-CD38, s'impose progressivement comme le traitement incontournable du myélome multiple en rechute ou réfractaire (MM-R/R), que ce soit en monothérapie [1] ou en association [2]. Cependant, l'administration intraveineuse de cet anticorps se révèle être contraignante pour les patients (administration initiale en 7 h, puis 3 à 4 h par administration) et s'associe régulièrement à des réactions lors de l'infusion. Aussi une formulation sous-cutanée du daratumumab a-t-elle été élaborée pour en optimiser l'observance et la tolérance [3]. Les auteurs de cette étude ont comparé l'administration de cette formulation sous-cutanée

(Dara-SC) à l'administration intraveineuse (Dara-IV) chez des patients atteints de MM-R/R [4].

Entre octobre 2017 et décembre 2018, 522 patients ont été inclus dans cette étude multicentrique de phase III : 263 dans le groupe Dara-SC et 259 dans le groupe Dara-IV. Avec un suivi médian de 7,5 mois (0-14), 43 % des patients (n = 222; 111 par groupe) recevaient le traitement par daratumumab avec une durée médiane de six cycles de traitement par groupe. Les taux de réponse globale étaient comparables entre les groupes Dara-SC et Dara-IV (respectivement 41 et 37 %, RR : 1,11, 95%CI : 0,89-1,37). Une analyse de pharmacocinétique a été réalisée chez respectivement 149 patients du groupe Dara-SC et 146 patients du groupe Dara-IV. Les concentrations

sériques maximales obtenue après administrations sous-cutanée et intraveineuse étaient comparables (respectivement 593 $\mu\text{g/mL}$ et 522 $\mu\text{g/mL}$), tandis que le ratio des concentrations moyennes était de 107,93 % (Dara-SC/Dara-IV), confirmant la non-infériorité pharmacocinétique. Lors de l'infusion du daratumumab, 13 % des patients (n = 33) du groupe Dara-SC ont présenté une réaction contre 34 % des patients (n = 89) du groupe Dara-IV (odds ratio : 0,28, 95%CI 0,18-0,44 ; P < 0,0001). Ces réactions survenaient majoritairement lors de la première administration et respectivement 2 % (n = 4) étaient sévères (grade 3) dans le groupe Dara-SC contre 5 % (n = 14) dans le groupe Dara-IV. Les principales réactions à l'infusion étaient des frissons (5

versus 12 %), de la fièvre (5 versus 3 %), et de la dyspnée (1 versus 7 %). Sur le plan de la tolérance, 88 % des patients (n = 228) du groupe Dara-SC et 89 % (n = 230) du groupe Dara-IV présentaient un effet indésirable lié au daratumumab. Les principaux effets indésirables de grade 3-4 étaient des anémies (13 versus 14 %), des neutropénies (13 versus 8 %) et des thrombopénies (14 versus 14 %). Plus précisément, 7 % des patients (n = 18) du groupe Dara-SC et 8 % (n = 21) du groupe Dara-IV ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable sévère. Le principal effet indésirable nécessitant une interruption de traitement était la thrombopénie.

En conclusion, cette étude confirme la non-infériorité de la formulation sous-cutanée du daratumumab, en termes d'efficacité et de pharmacocinétique, chez les patients atteints de MM-R/R. La voie sous-cutanée présente notamment un profil de tolérance favorable avec une réduction significative des réactions à la perfusion, une réduction du temps d'administration (3-5 min) et une large satisfaction des patients (> 88 % selon le score CTSQ [cancer treatment satisfaction questionnaire]). De nouvelles études permettront prochainement de confirmer ces résultats encourageants dans le cadre des associations thérapeutiques avec le daratumumab.]

Références

- [1] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 1551-60.
- [2] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 ; 394 : 29-38.
- [3] Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2019 ; 134 : 668-77.
- [4] Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020 ; 7 : e370-80.

Évolution de l'hématopoïèse clonale à long terme dans le contexte d'allogreffe

Virginie Eclache

La présence de mutations clonales à faible taux dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de patients ne présentant pas d'hémopathie avérée, appelée hématopoïèse clonale (HC), est un facteur de risque de développer des hémopathies malignes, des maladies cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes confondues [1]. Dans un contexte de greffe de CSH allogénique, la présence d'un microenvironnement inflammatoire pourrait-elle favoriser à long terme le développement d'un clone leucémique à partir d'une CSH mutée provenant du donneur ? Pour répondre à cette question, une équipe suisse a entrepris une étude sur 42 des paires donneurs/receveurs ayant été greffés entre 1983 et 2006 avec un suivi de plus de 10 ans [2]. Différentes analyses de séquençage ont permis de mettre en évidence la présence de mutations associées à une hématopoïèse clonale dans 23 des 84 participants à

l'étude (27,4 %). L'âge médian des donneurs était de 37 ans et celui des receveurs de 39 ans au moment de la greffe. L'âge médian au début de l'étude (en 2017) était de 57 ans (29-95 ans) pour les donneurs et de 61 ans (32-77 ans) pour les receveurs. La médiane de suivi post-transplantation était de 16 ans (10-32 ans). Le greffon était de la moelle dans 28 cas et des cellules souches issues du sang dans 14 cas.

Avec un seuil de fréquence allélique (VAF) de 1 %, 35 mutations situées dans 11 gènes ont été détectées dans l'ADN extrait du sang de 23 des 84 participants (27,4 %). Les mutations les plus fréquentes étaient, comme attendues, dans les gènes *DNMT3A* et *TET2* dans 57 % des cas ; aucune mutation d'*ASXL1* n'a en revanche été observée dans cette cohorte. Au moins une mutation était présente chez 10 des 42 donneurs (23,8 %) et 13 des 42 receveurs (31 %). Plusieurs mutations (jusqu'à trois) ont été notées chez 11 participants. La plupart des mutations étaient de

type faux-sens (n = 18), la substitution la plus fréquente était une transition d'une cytosine vers une thymine, ce qui est habituellement associé au vieillissement. La fréquence allélique médiane était de 3 % sans différence significative entre les donneurs et les receveurs. Les patients avec hématopoïèse clonale étaient plus âgés que ceux qui n'en présentaient pas.

La comparaison des mutations présentes chez les donneurs et les receveurs a montré que cinq des 42 couples présentaient au moins une mutation commune. Les donneurs étaient significativement plus âgés (médiane de 50 ans) que les donneurs (37 ans) et que ceux n'ayant pas transmis d'HC (35 ans). Dans un des cinq couples, le donneur et le receveur ont développé une myélodysplasie.

Dans les cinq cas de receveur présentant une HC différente de celle du donneur, une étude de chimérisme a confirmé que la mutation s'était développée à partir du greffon et