

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'hémapathie 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

non à partir de CSH résiduelles du receveur. L'étude de l'ADN du sang des donneurs et des receveurs apparentés (à l'inclusion en 2017) n'a pas mis en évidence de mutations sur un panel de gènes habituellement associés à des hémopathies familiales. La reconstitution de l'évolution clonale sur les couples donneurs-receveurs montre des évolutions complexes. Ainsi, chez un couple dont les deux membres ont développé une myélodysplasie (MDS), une double mutation *TET2*^{R550*}/*UZAF1*^{Q157P} identique a été mise en évidence. Le donneur a acquis secondairement une mutation d'*ASXL1* et une seconde mutation de *TET2* (Q967*) alors que le receveur a acquis une mutation de *STAG2* (localisé sur le chromosome X) et un sous-clone minoritaire muté sur *SETBP1* est apparu.

Dans les quatre autres couples donneurs-receveurs, une augmentation de la VAF est trouvée pour au moins une des mutations communes. Cependant cette augmentation, de l'ordre de deux à trois fois, est variable d'une mutation à l'autre chez le même receveur.

Les cellules du sang ont été triées et l'ADN extrait des populations de lymphocytes T et B, neutrophiles et monocytes. Des cellules progénitrices CD34⁺ ont été récoltées à partir du sang de patients présentant une HC, pour réaliser des tests clonogéniques. Après culture, les clones individuels

ont été séquencés et comparés aux différents compartiments cellulaires isolés et purifiés. Dans les cas où les CSH présentent des VAF faibles, les mutations sont observées en majorité dans les cellules granuleuses et monocytaires, mais pas dans les compartiments lymphoïdes. Au contraire, lorsque la VAF est plus importante, la mutation est présente dans tous les compartiments de cellules.

Les auteurs se sont également intéressés à la longueur des télomères, qui est la marque du vieillissement cellulaire. En effet, chaque division cellulaire s'accompagne d'une perte de 50 à 200 paires de bases. La longueur des télomères est moindre chez les receveurs que chez les donneurs du fait de la reconstitution hématologique qui survient dans la première année suivant la greffe. Cette perte de longueur est équivalente à environ 20 ans d'âge. L'analyse en PCR quantitative de la longueur des télomères de clones issus de CD34⁺ mutés ou non ne montre pas de différence significative. De plus, les résultats sont hétérogènes en fonction du type de mutation et doivent être clarifiés sur un plus grand nombre de patients.

Ces résultats posent la question du risque de transmission d'une HC lors d'une allogreffe, et du risque de voir apparaître une hémopathie à long terme. Ce risque de transmission semble exister même si les donneurs sont relativement jeunes (< 40 ans)

mais devient plus important lorsque l'âge du donneur augmente (à partir de 50-60 ans) ; cependant un seul couple donneur/receveur a développé une MDS après un délai de 18 et de 20 ans, respectivement, dans l'étude présentée. Une autre étude récente [3] avait mis en évidence la présence d'une HC chez 80 donneurs sains de plus de 55 ans parmi 500 (16 %). Vingt-quatre clones ont été identifiés chez les receveurs, dont la moitié se sont développés, mais seuls deux patients ont présenté une leucémie à partir de ces clones. Pour les autres patients, la survie globale n'était pas impactée. De façon surprenante, les receveurs avec HC faisaient plus de réactions du greffon contre l'hôte chronique et rechutaient moins de la leucémie initiale. Il semble utile de continuer à chercher une HC chez les donneurs les plus âgés afin de préciser les facteurs pouvant conduire au développement d'une hémopathie secondaire.]

Références

- [1] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2488-98.
- [2] Boettcher S, Wilk CM, Singer J, et al. Clonal Hematopoiesis in Donors and Long-Term Survivors of Related Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2020 ; 135 : 1548-59.
- [3] Frick M, Chan W, Arends CM, et al. Role of Donor Clonal Hematopoiesis in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 375-85.