



AIH

Association
des Internes
en Hématologie

Mars 2024 **N°01**

Sang
La revue des Internes
en Hématologie



LES GAGNANTS DU PRIX DE LA THÈSE AIH-2023

INTERVIEW D'EXPERTS

Interview du Pr T. Cluzeau du CHU de Nice

LYMPHOÏDE

Le lymphome chez la femme enceinte

L'HISTOIRE DES CAR-T CELLS

Leurs origines, indications et mécanismes d'action



aihemato.com

SARCLISA®
(isatuximab)

20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYÉLOME MULTIPLE EN RECHUTE ET/OU RÉFRACTAIRE

ÉLARGIR LES PERSPECTIVES
POUR VOS PATIENTS

Isa-Pd
Isa-Kd
Maintenant
remboursés**

SARCLISA® est indiqué :

- En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- En association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques").

L'utilisation de SARCLISA® chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 n'est pas recommandée.†

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement.social-sante.gouv.fr

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

* À la date du 1^{er} juillet 2022 | Pd = pomalidomide + dexaméthasone | Kd = carfilzomib + dexaméthasone
** À la date du 12/01/2023 | Isa-Pd = isatuximab + pomalidomide + dexaméthasone | Isa-Kd = isatuximab + carfilzomib + dexaméthasone
† Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 et du 20/10/2021

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

sanofi

7000042192C - 03/2023 N° VISA : 22/07/66510210/PM/003

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



ÉDITO



Alexandre IAT

Interne en hématologie au CHU de Nice
Rédacteur en chef

C'est avec un grand plaisir que j'inaugure ce premier numéro du journal « Sang » réalisé par notre Association des Internes en Hématologie (AIH). Ce journal est le fruit du travail des internes des différentes régions de France qui ont rédigé des synthèses d'article, des revues de la littérature, des articles originaux issus de leurs thèses. Nous avons également bénéficié du soutien de chefs en hématologie à l'échelle nationale qui ont participé à la rédaction et relu nos articles avec beaucoup de bienveillance.

L'hématologie est une spécialité médicale particulièrement dynamique qui bénéficie des avancées technologiques actuelles telles que le séquençage à haut débit et le génie génétique pour apporter des réponses thérapeutiques nouvelles aux patients basées sur une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies.

Notre journal a pour vocation de contribuer à la formation continue des internes et à favoriser la compréhension à la fois clinique et thérapeutique des hémopathies. Il se veut dans l'ère du temps en présentant les données cliniques de traitements faisant partie des recommandations actuelles, il porte également un regard vers l'avenir par la présentation de traitements novateurs et des approches thérapeutiques nouvelles. Par ailleurs l'hématologie étant par essence une spécialité biologique, nous accordons une importance centrale à la compréhension des maladies et des mécanismes d'action des traitements présentés dans des articles scientifiques fondamentaux.

Les différentes thématiques de l'hématologie seront abordées au travers des différents numéros du journal, depuis le domaine myéloïde vers le lymphoïde en passant par les hémopathies bénignes. Nous tenons également à aborder des sujets médicaux transversaux entre l'hématologie et diverses spécialités médicales.

Cela a été pour moi un réel plaisir de pouvoir échanger avec les internes en hématologie de toute la France, coordonner et relire leurs rédactions. Ce travail révèle les liens forts existant entre les internes et notre entraide dans nos projets communs. Nous espérons que la lecture de notre journal vous plaira tout autant que sa rédaction, saura vous apporter des connaissances nouvelles et aiguïser votre curiosité dans les différents domaines de l'hématologie.

Je vous souhaite une très bonne lecture.

NOUVEAU

ELREXFIO®
(elranatamab)
SOLUTION INJECTABLE | 40 mg / mL

ANTICORPS BISPÉCIFIQUE CIBLANT BCMA

ELREXFIO® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.¹

En attente de la place dans la stratégie thérapeutique définie par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Non agréé aux collectivités et non inscrit sur la liste des spécialités remboursables en date du 01/01/2024 (dossier en cours d'examen).

Prise en charge selon les conditions définies à l'article L162.16.5.1 du Code de la Sécurité Sociale dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce accordée le 02/02/2023 dans l'indication précitée lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaire), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

ELREXFIO® est un médicament soumis à un plan de gestion des risques, pensez à consulter les outils de réduction des risques avant toute initiation et pour le suivi du traitement. Ces outils de réduction du risque ont pour finalité de favoriser une bonne prise en charge par ce médicament. Pensez à remettre aux patients les documents qui leur sont destinés.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.



Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Elrexfio®.



PP-L1A-FRA-0042 - Janvier 2024 - 24/01/65312065/PM/007/F01 - Pfizer, Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège Social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris 433 623 550 RCS Paris. SIREN 433 623 550. SIRET 433 623 550 00020. N° TVA Intra-communautaire FR 73 433 623 550. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.

SOMMAIRE

06 ACTUALITÉ DE L'AIH

07 JOURNÉES D.E.S

- Histologie et biologie du lymphome de Hodgkin
- Prise en charge des Lymphomes de Hodgkin de forme localisée

09 PRIX DE THÈSE DE L'AIH

12 MYÉLOÏDE

- Principaux syndromes de prédisposition aux hémopathies myéloïdes
- **Interview d'Expert** : Quelles perspectives dans la prise en charge du syndrome myélodysplasique de faible risque ? Interview du Pr Cluzeau, hématologue au CHU de Nice

18 LYMPHOÏDE

- Diagnostic et prise en charge des lymphomes au cours de la grossesse
- Encart historique sur les CAR-T cells et leurs indications actuelles
- Avec 5 ans de recul, l'étude ZUMA-1 conforte le bénéfice d'AXI-CEL dans les DLBCL réfractaires
- CAR-T Cells et microenvironnement tumoral : l'importance du dialogue
- L'Epcoritamab, un nouvel anticorps dans le lymphome B diffus à grandes cellules

40 MISES À JOUR DU LIVRET DES INTERNES

Directeur de publication : Raphaël LIÉVIN

Rédacteurs en chef : Alexandre IAT

Régie publicitaire : Réseau Pro Santé

M. TABTAB Kamel, Directeur
14, Rue Commines - 75003 Paris
Tél. : 01 53 09 90 05

Email : contact@reseauprosante.fr

Web : www.reseauprosante.fr

Maquette & Mise en page

We Atipik - www.weatipik.com

ISSN : En cours

Fabrication et impression en UE.

Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



PROCHAINEMENT, L'AIH VOUS PROPOSE

Des sessions en congrès

L'AIH a le plaisir de participer à 3 sessions lors du congrès de la SFH (Société Française d'Hématologie) !

- Session d'actualité sur le Myélome multiple (28/03 de 8h45 à 10h15, Amphithéâtre Bleu) avec comme présentations :
 - Synthèse des essais cliniques marquants des immunothérapies – Elise Cellerin (Tours)
 - Les mécanismes de résistance aux immunothérapies – Sarah Cayla (Paris)
 - Maladie résiduelle : méthodes d'évaluation, utilisation en clinique – Bénédicte Piron (Nantes)
- Session groupe coopérateur dédiée à la recherche (27/03 de 9h00 à 10h30, Salle 221-222M) : elle mettra en avant les internes ayant réalisé un Master 2 ou une thèse de sciences qui viendront présenter leurs travaux et leurs résultats.
 - Dynamique clonale des leucémies aiguës myéloïdes mutées FLT3 en rechute et réfractaires (R/R) après traitement par chimiothérapie intensive – Romane Joudinaud (Lille)
 - Étude de la sensibilité des cellules de LNH (DLBCL et PMBL) aux immunothérapies sur modèle in ovo – Audrey Da Rocha (Amiens)
 - Rôle de l'inflammation dans la maladie de Waldenström – Pierre-Edouard Debureaux (Paris)
- Session d'hémostase (29/03 de 14h à 15h30, Salle 242 AB) organisée par l'AIH et la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH)
 - Hémophilie acquise – Alienor Gilardoni (Versailles)
 - Coagulopathies sous CAR-T cells – Thomas Rousseau (Rennes)
 - Maladie de Willebrand – Lanig Civi (Brest)

Les journées de l'AIH

Les journées de l'AIH font leur retour pour la 21^{ème} édition à Saint-Etienne le week-end du 28/09 ! Après avoir réuni plus de 100 internes à Rennes, l'hématologie se met au vert avec un week-end portant sur les complications des traitements, les soins de support en hématologie et l'écologie dans la santé.

Des Webinaires

Maladie de Waldenström, complications pneumologiques des patients d'hématologie, maladie des agglutinines froides et d'autres sujets à venir !

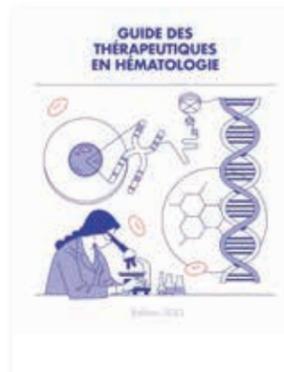
Des Podcasts

Les Voies de l'Hématologie reviennent prochainement avec une interview du Pr Peffault de la Tour, chef de service de greffe de l'hôpital Saint-Louis, sur les progrès récents de l'allogreffe.

Les livrets de l'AIH

Le livret des thérapeutiques devrait très bientôt apparaître dans les poches des internes.

Le livret des urgences est en cours de mise à jour (chapitres neutropénie fébrile et toxicité des immunothérapies et thérapies cellulaires).



HISTOLOGIE ET BIOLOGIE DU LYMPHOME DE HODGKIN



Pr Alexandra TRAVERSE-GLEHEN
Hématologue
Hospices Civils de Lyon

La maladie de Hodgkin est caractérisée, du point de vue histologique, par la présence de rares cellules tumorales (1 à 5 % de la surface) dispersées au sein d'un infiltrat cellulaire polymorphe, inflammatoire et réactionnel. On sait depuis plusieurs années que les cellules tumorales, de Hodgkin et de Reed-Sternberg (HRS) sont des cellules B matures, post-folliculaires.

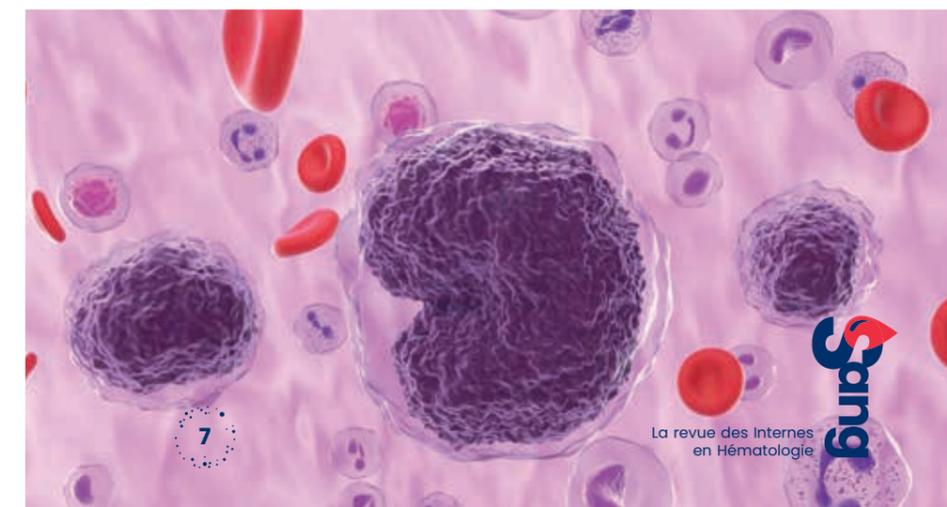
Cependant ces cellules ont perdu leur phénotype B et coexpriment des marqueurs de différents types de cellules hématopoïétiques. Elles possèdent toutes les caractéristiques de cellule présentatrice d'antigène. Paradoxalement, dans cette maladie, il existe une intense réaction inflammatoire, mais les cellules du système immunitaire activées ne sont pas fonctionnelles. Les cellules de Hodgkin présentent une dérégulation de l'activation de nombreuses voies de signalisation et de nombreux facteurs de transcription. Cette dérégulation est médiée grâce à l'interaction de la cellule tumorale avec de nombreuses cellules du microenvironnement et par des lésions génétiques. La survie et la prolifération anormales des cellules de HRS résultent de l'existence d'une anergie lymphocytaire, de l'acquisition de mécanismes de résistance à l'apoptose et de l'amplification de la voie de NFκB impliquée dans la survie cellulaire. Des mutations de la voie NFκB et STAT sont fréquentes. La pathogenèse du lymphome de Hodgkin n'est que partiellement comprise aujourd'hui. Si la dépendance de la cellule de HRS à son microenvironnement permet de mieux comprendre la présentation clinique et l'évolution de cette maladie, elle oriente également vers la recherche de nouveaux facteurs pronostiques et d'approches thérapeutiques spécifiques.

Il faut distinguer le lymphome de Hodgkin classique (95 %) du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (5 %) dans les classifications antérieures. En effet, ce dernier représente plus un lymphome B avec expression d'un programme B complet et les discussions dans les nouvelles classifications sont de l'exclure du lymphome de Hodgkin puisque sa biologie et son comportement clinique sont différents malgré quelques rapprochements histologiques sous le terme « lymphome B nodulaire à prédominance lymphocytaire. Mais la pratique quotidienne nous impose aujourd'hui pour une prise en charge optimale de continuer à diagnostiquer ces cas comme lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.

Le microenvironnement de ces lymphomes joue un rôle primordial dans le développement et ouvre de nou-

velles options thérapeutiques et la nouvelle classification OMS dédie un chapitre entier à la compréhension des mécanismes d'échappement cellulaire très étudié ces dernières années (environnement immunosuppresseurs des lymphocytes T et des macrophages, perte d'expression des molécules de CMH, surexpression de PDL1... etc.).

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin reste un diagnostic difficile sur micro biopsies et l'OMS détaille précisément les difficultés diagnostiques avec de nombreux diagnostics différentiels allant de l'hyperplasie réactionnelle avec cellules Hodgkin like au lymphome T. Une corrélation anatomo-clinique reste donc majeure au moment du diagnostic et si besoin des techniques complémentaires sur microbiopsies (IHC, clonalité, NGS...). Ne pas hésiter à réaliser une biopsie ganglionnaire dans les cas difficiles.



PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES DE HODGKIN DE FORME LOCALISÉE

Inspiré du cours de DES du Pr Luc-Matthieu Fornecker



Chloé ETHEVE
Interne en Hématologie
CHU de Strasbourg

Formes localisées favorables (stade I-II sus-diaphragmatique)

Le traitement de référence est composé de trois cures d'ABVD suivie d'une radiothérapie de 30 Gy.

Afin de réduire la toxicité, l'étude RAPID et l'essai HD16 ont tenté de surseoir à la radiothérapie ; mais un meilleur contrôle de la maladie était observé avec la stratégie de chimio-radiothérapie chez les patients répondeurs précoces à la TEP. S'abstenir de la radiothérapie est cependant envisageable chez la femme jeune en raison du risque majoré de cancer du sein à moyen et long terme.

L'essai HD13 évaluait l'omission d'une drogue (Dacarbazine ou Bléomycine) ; une perte d'efficacité du contrôle de la maladie était constatée. En conséquence, l'ABVD reste le gold-standard.

Enfin, dans l'essai H10, les patients étaient randomisés entre 2 ou 3 cycles de chimiothérapie suivie d'une radiothérapie de 20 ou 30 Gy. Il n'a pas été démontré de non-infériorité. L'approche la moins toxique dans les formes localisées favorables selon les critères allemands consisterait

donc en deux cycles d'ABVD suivie d'une radiothérapie de 20 Gy.

Une stratégie guidée par la TEP était aussi étudiée dans cet essai. Chez les patients non répondeurs à la TEP précoce (TEP2+), une stratégie d'escalade par 2 BEACOPPesc après deux cycles d'ABVD permettait un meilleur contrôle tumoral avec un gain en survie sans progression.

Formes localisées défavorables

Le gold standard dans ces formes comprend quatre cycles d'ABVD suivie d'une radiothérapie de 30 Gy. Le pronostic reste néanmoins inférieur aux formes favorables ; ainsi la question est d'améliorer le contrôle de la maladie.

L'essai HD14 a montré un bénéfice en survie sans progression à l'association 2 BEACOPPesc + 2 ABVD + radiothérapie par rapport à 4 ABVD

+ radiothérapie. Cette stratégie plus intensive est devenue le standard du groupe allemand.

L'essai HD17 évaluant la place de la radiothérapie guidée par la TEP de fin de traitement, a montré qu'il était possible de se passer de la radiothérapie chez les patients obtenant une rémission complète après une chimiothérapie intensive.

Pour finir, l'essai BREACH a évalué la place de l'immunothérapie en première ligne chez ces patients. Cet essai de phase 2 a montré une amélioration du taux de PET 2 négatif dans le bras BV-AVD (vs ABVD) + radiothérapie, avec cependant une toxicité hématologique plus importante.

ÉTUDE DE VIE RÉELLE DE L'INJECTION DE LYMPHOCYTES T SPÉCIFIQUES D'UN VIRUS (VST) CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE IMMUNODÉPRESSION POST-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES

ON BEHALF OF THE SFGM-TC: REAL-LIFE USE OF THIRD-PARTY VIRUS SPECIFIC T-CELL TRANSFER IN IMMUNOCOMPROMISED TRANSPLANTED PATIENTS



Esther HAZANE LEROYER
Hématologue
CHRU de Nancy

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) offre une option curative pour de nombreuses pathologies hématologiques mais la déplétion T *ex vivo* ou *in vivo* utilisée pour réduire l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) peut entraîner des complications infectieuses sévères, notamment virales. De 2016 à 2022, notre groupe a traité et recueilli les données de 29 patients ayant bénéficié de l'injection de VST comme traitement d'une infection virale par l'Adénovirus (AdV), le cytomégalo-virus (CMV) et/ou l'Epstein-Barr virus (EBV) sévère ou réfractaire aux thérapeutiques habituelles depuis plus de 14 jours, après une allo-CSH afin d'évaluer leur sécurité et leur efficacité. La production des VST a été

réalisée à partir du même donneur que la greffe pour 13 patients, ou à partir d'un donneur haplo-identique en tierce partie pour 16 patients. Cette production était basée sur la technique de sécrétion de cytokine IFN- γ par les lymphocytes T spécifiques du virus permettant leur isolement immunomagnétique. Une GVH aiguë > grade II ou une GVH chronique > grade NIH 2 rendait le patient inéligible aux VST. Tous les traitements immunosuppresseurs étaient permis et la dose de corticostéroïde était obligatoirement réduite à <1mg/kg/jour dans la plupart des cas. La durée médiane entre la greffe et la répllication virale était de 46 jours (étendue de 0-1372 jours). Les VST ont été injectées dans un délai médian de 50 jours (10-310 jours) après la documentation de la répllication virale. Trente-quatre injections ont été réalisées avec une dose moyenne de $1.43 \times (\pm 3.06) 10^4$ CD3+ T-cells/kg, sans effet indésirable immédiat. Nous avons observé une recrudescence de GVHD aiguë chez deux patients ainsi qu'un cas supposé de GVH chronique pulmonaire sévère *de novo*, dans les 2 mois post-injection. À 3 mois post-injection, le taux de réponse cumulative était de 62 % (n=18/29) et aucune réactivation



virale n'était observée dans l'année suivant l'injection des VST. La survie à 3 mois et 12 mois post-injection était respectivement de 55.2 % (95% CI [39.7-78.4]) et de 29 % (95% CI [13.2- 63.5]). La charge virale haute (>5log) était le seul facteur associé de manière significative à une mortalité plus importante. Il s'agit d'une étude de vraie vie rapportant le traitement par 34 injections de VST chez des patients infectés par l'AdV, le CMV et/ou l'EBV post-allo-SCT, mettant en évidence la sécurité et l'efficacité des VST ainsi que l'importance de la rapidité de leur mise en place dans le processus thérapeutique.

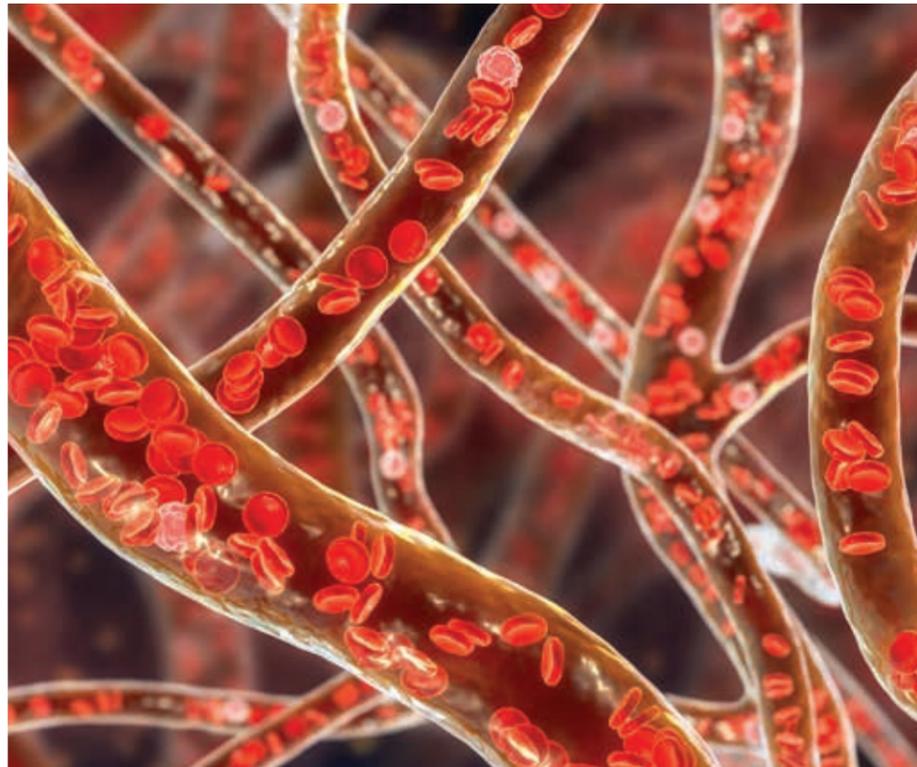
SCORES DE RISQUE CLINICO-MOLÉCULAIRES DES THROMBOSES ARTÉRIELLES ET VEINEUSES DANS LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES



Hélène PASQUER
Hématologue à l'AP-HP

Les événements thrombotiques artériels et veineux demeurent la principale complication des néoplasies myéloprolifératives (NMP), responsables d'un taux de morbi-mortalité élevé. Les scores de risque actuellement recommandés pour prédire le risque d'évènements thrombotiques dans les NMP ne dissocient pas les thromboses artérielles des thromboses veineuses, malgré des physiopathologies différentes.

Pour définir de nouveaux systèmes de stratification, nous avons étudié les facteurs clinico-moléculaires associés à la survenue de thromboses artérielles d'une part et de thromboses veineuses d'autre part, dans une large cohorte de patients atteints de NMP. Un antécédent de thrombose artérielle, un âge au diagnostic de plus de 60 ans, la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires et la présence d'une mutation additionnelle de *TET2* ou *DNMT3A*, étaient associés de manière indépendante à la survenue de thrombose artérielle en analyse multivariée. À partir de ces quatre facteurs, nous avons développé un score de risque prédictif de la survenue des thromboses artérielles, nommé ARTS (Arterial Thrombosis



Score). Ce score stratifie les patients en deux catégories de risque : ceux à faible risque de thrombose artérielle (0.37 % patients-année) et ceux à risque élevé (1.19 % patients-année). La performance de notre score artériel était supérieure à celle des scores actuellement recommandés dans notre cohorte initiale, dans l'ensemble des sous-types de NMP. Sa performance a également été validée dans deux cohortes externes indépendantes.

Un antécédent de thrombose veineuse et la présence d'une mutation driver *JAK2^{VB17F}* avec une VAF supérieure ou égale à 50 % étaient associés de manière indépendante à la survenue de thrombose veineuse en analyse multivariée. Le pouvoir

de discrimination de notre score veineux, VETS (VEnous Thrombosis Score) basé sur ces deux facteurs, était faible et similaire aux scores actuellement recommandés.

Notre étude suggère que les thromboses artérielles et veineuses dans les NMP sont deux entités très différentes avec des facteurs de risque clinico-moléculaires spécifiques et propose un nouveau score artériel pour une meilleure stratification du risque de thrombose artérielle. La performance de notre score veineux devra être améliorée, en tenant compte de facteurs de risque supplémentaires et en considérant les thromboses veineuses dans les NMP comme une entité hétérogène.

CINÉTIQUE DE LA MALADIE RÉSIDUELLE DANS LES LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES À CORE BINDING FACTOR

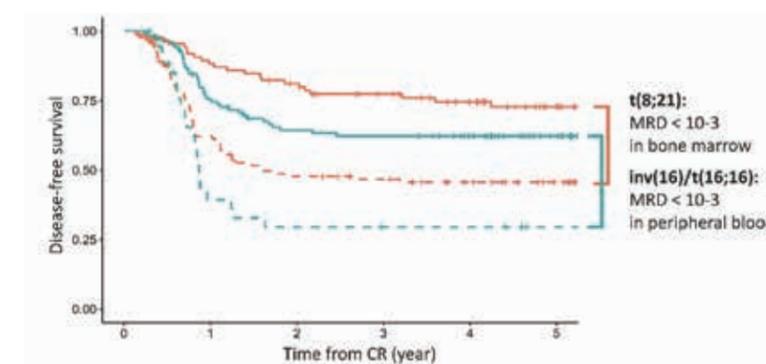
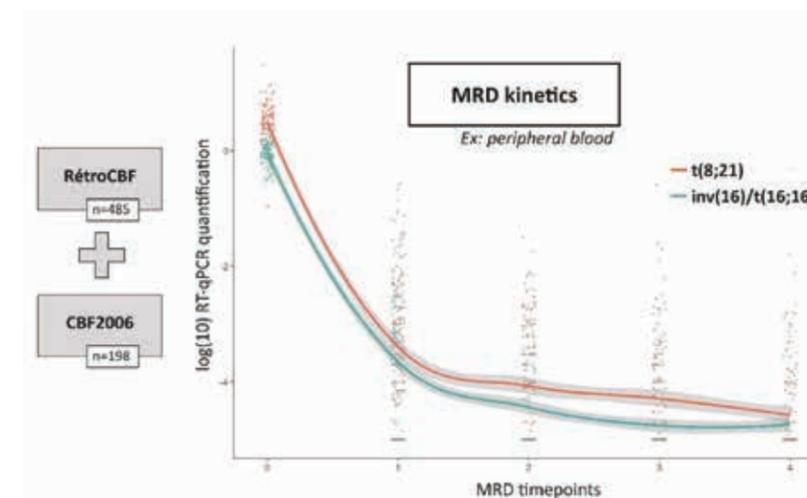


Loïc VASSEUR
Hématologue à l'AP-HP

Résumé

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec *t(8;21)* et *inv(16)/t(16;16)* (CBF) ont été identifiées comme un groupe de risque favorable depuis plus de 30 ans. Néanmoins, avec un schéma de traitement par chimiothérapie intensive, la LAM rechute dans 30 à 50 % des cas, incluant une mortalité importante. La quantification de maladie ré-

siduelle (MRD) en RT-PCR évalue la cinétique de réponse et permet d'adapter les thérapeutiques en fonction du risque de rechute. La cohorte RétroCBF du groupe coopératif ALFA a inclus rétrospectivement 439 patients traités par chimiothérapie intensive pour une LAM CBF. La cohorte de 198 individus inclus dans le protocole français CBF2006 âgés de 18 à 60 ans ont été associés. La MRD avait été évaluée pour 442 (69.4 %) des 637 patients totaux. Pendant le traitement, la différence entre la MRD dans la moelle osseuse (MO) et dans le sang périphérique (SP) était plus élevée dans les *inv(16)/t(16;16)* que dans les *t(8;21)*. Dans la MO, la MRD après l'induction était associée à la survie sans rechute (DFS) et à la survie globale (OS) dans les *t(8;21)* ($p < 0.001$ pour la DFS) mais pas pour les *inv(16)/t(16;16)*. Au contraire, la MRD dans le SP était corrélée à la DFS et à l'OS dans les *inv(16)/t(16;16)* ($p < 0.001$ pour la DFS) mais pas à l'OS dans les *t(8;21)*. Dans les deux sous-types, la persistance d'une MRD positive dans le SP à la fin des cures de consolidation était associée à une DFS diminuée alors que la persistance de la MRD dans la MO n'était pas associée à une DFS différente chez les patients avec une MRD négative dans le SP. Les cinétiques de MRD sont différentes pour les *t(8;21)* et pour les *inv(16)/t(16;16)* et l'intégration de leurs profils spécifiques permet de préciser le pronostic.



PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION AUX HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES



Lucie FREIMAN
Interne en Hématologie
AP-HP

Grâce aux récentes avancées en biologie moléculaire les prédispositions génétiques aux hémopathies myéloïdes sont de mieux en mieux caractérisées. En 2016 une catégorie dédiée a été introduite dans la classification de l'OMS puis conservée dans les nouvelles classifications de 2022^{2,3}.

Hémopathies sans anomalie préexistante ou atteinte d'autres organes

Les mutations de **CEBPA** prédisposent aux leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec une transmission autosomique dominante, un âge médian au diagnostic de 24.5 ans [1.75-46] et une pénétrance proche de 90 %. La présentation classique est une mutation constitutionnelle avec décalage du cadre de lecture (frame-shift) en N-ter puis l'apparition en *trans* d'une insertion/délétion dans la région bZIP. Le pronostic de ces LAM est favorable mais le risque de seconde LAM est important⁴.

Les mutations de **DDX41** prédisposent aux syndromes myélodysplasiques (SMD) puis LAM avec un âge médian au diagnostic autour de 69 ans. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance deux fois plus élevée chez les hommes^{5,6}. C'est la prédisposition aux hémopathies myéloïdes la plus fréquente retrouvée dans environ 5 % des SMD/LAM. Lors de la progression les patients acquièrent une mutation somatique de **DDX41** en *trans* (hotspot R525H) et présentent après plusieurs années de cytopénies modérées, un SMD hypocellulaire avec un caryotype normal et peu de mutations somatiques⁷.

En cas de mutation constitutionnelle de **TP53** on parle de syndrome de Li-Fraumeni caractérisé une prédisposition autosomique dominante à de multiples cancers⁸. L'âge médian au diagnostic du premier cancer est de 25 ans avec une majorité de carcinomes surrenalien, de sarcomes, de tumeurs cérébrales et de cancer du sein⁹. La prévalence d'hémopathie parmi les porteurs est de 2-4 % avec une majorité de leucémie aiguë lymphoïde (LAL) au caryotype faiblement hypodiploïde de l'enfant¹⁰ ainsi qu'une prédisposition aux néoplasies myéloïdes associées aux traitements (t-MN)¹¹.

Hémopathies avec atteinte préexistante de la lignée plaquettaire

Environ 10 % des LAM se présentent avec une mutation de **RUNX1** dont environ 10 % seraient d'origine constitutionnelle¹². Les porteurs se présentent avec une thrombopénie modérée à plaquettes de taille normale, associée à une thrombopathie. Certains patients développent ensuite un SMD ou une LAM avec une pénétrance d'environ 30-40 % et un âge médian au diagnostic de 34 ans [6-72]¹³.

Les mutations en 5' UTR de **ANKRD26** limitent sa régulation négative par **RUNX1** et **FLT1** entraînant un gain de fonction de la protéine ANKRD26¹⁴. Les patients présentent une thrombopénie modérée à plaquettes de taille normale sans thrombopathie, de transmission autosomique dominante. Le surrisque de développer une hémopathie myéloïde (SMD/LAM/LMMC) est multiplié par 24 avec un âge au diagnostic de 35-70 ans et une pénétrance incomplète¹⁵.

Les patients avec une mutation constitutionnelle de **ETV6** présentent une thrombopénie modérée et des plaquettes de taille normale. Ils présentent un surrisque de développer une hémopathie (surtout LAL-B mais aussi SMD/LAM) et une association avec les cancers solides, notamment le cancer du côlon, a également été décrite¹⁶.

Hémopathies associées à une atteinte d'organes multiples

Les patients avec une mutation constitutionnelle de **GATA2** peuvent présenter des atteintes d'organes multiples notamment une immunodépression, une protéinose alvéolaire, un lymphoedème ou une surdité. La prévalence des hémopathies myéloïdes est de 75 %, avec un âge médian au diagnostic de 20 ans¹⁷. Le plus souvent, ces patients présentent une moelle hypocellulaire avec de la dysplasie notamment mégacaryocytaire¹⁸ et une monosomie^{7,19}.

Les mutations constitutionnelles de **SAMD9** ont historiquement été décrites dans le syndrome MIRAGE²⁰ et celles de **SAMD9L** dans le syndrome ataxie-pancytopénie²¹. Ces mutations entraînent un gain de fonction à l'origine de cytopénies. Il a été décrit des phénomènes de réversion génétique adaptatifs ou maladaptatifs comme la monosomie^{7,22} associée à une évolution vers un SMD ou une LAM.

Les syndromes d'**insuffisance médullaire héréditaire** sont un groupe hétérogène de maladies avec des manifestations cliniques très variées et un risque de progression vers un SMD/LAM :

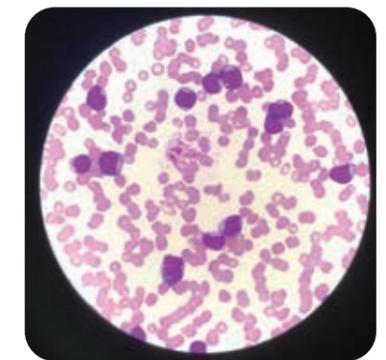
- La **maladie de Fanconi** est liée à un défaut de réparation des cassures double brin de l'ADN causé par des mutations bi-alléliques dans les gènes de la voie FANCD1. Les patients présentent des malformations congénitales, un sur-

risque de cancer solide et d'hémopathie. L'incidence cumulée de LAM est de 15-20 % à 40 ans et celle des SMD est de 40 % à 50 ans^{23,24}.

- La **neutropénie sévère congénitale** est un groupe hétérogène de maladies. Les mutations dans le gène **ELANE** sont les plus fréquemment retrouvées. Les patients se présentent avec un taux de neutrophiles < 0,5 G/L associé à des infections bactériennes et à un surrisque d'hémopathie. La prévalence de LAM est de 21 % à 10 ans d'un traitement par G-CSF²⁵ le plus souvent médié par l'apparition d'une mutation somatique de **CSF3R**²⁶.

- Le **syndrome de Schwachman-Diamond** est dû à une mutation biallélique du gène **SBDS**. Les patients se présentent avec une insuffisance pancréatique, des anomalies squelettiques et une neutropénie²⁷. Le risque cumulé de développer un SMD/LAM à 30 ans est de 36 %²⁸ souvent associé à une réversion maladaptative via l'acquisition de mutations bialléliques de **TP53**²⁹.

- Les **téломéropathies** sont un spectre large de pathologies associées à un raccourcissement pathologique des télomères. Les patients présentent une atteinte cutanéomuqueuse, une aplasie constitutionnelle, des atteintes



hépatiques et pulmonaires et un surrisque de cancer. Dans la cohorte du NCI parmi les 197 patients non allogreffés (âge médian 25 ans [range 1,3-82 ans]), 11 % ont développé un SMD et 3 % une LAM³⁰.

- Le **syndrome de Blackfan-Diamond** est une érythroblastopénie constitutionnelle à transmission autosomique dominante. Les patients présentent des malformations congénitales et un surrisque de cancer et d'hémopathies. Dans une cohorte de 608 patients non allogreffés, 4 patients avaient un diagnostic de SMD préalable (âge médian 32 ans) et 2 patients un diagnostic de leucémie aiguë (âge médian 45 ans)³¹.

Les patients avec une **trisomie 21** ont un surrisque entre 10 et 20 fois plus important de développer une leucémie par rapport à la population générale. Ils présentent notamment des leucémies aiguës mégacaryocytaires dans les 4 premières

années de vie. Ces leucémies sont le plus souvent secondaire à une blastose transitoire associée à des mutations de GATA1³².

Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres syndromes ont également été associés aux hémopathies

myéloïdes comme le syndrome de Bloom, la NFI et les syndromes CBL et de nouvelles prédispositions sont régulièrement identifiées.

Il est primordial d'identifier ces patients pour leur proposer une prise en charge optimale à la fois de leur

hémopathie et de leurs comorbidités ainsi que permettre le dépistage familial.

Références

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- Khouri JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228.
- Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood*. 2015;126(10):1214-1223.
- Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658-670.
- Makishima H, Saiki R, Nannya Y, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood*. 2023;141(5):534-549.
- Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134(17):1441-1444.
- Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358-5362.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. THE GENOMIC LANDSCAPE OF HYPODIPOID ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Nat Genet*. 2013;45(3):242-252.
- Schulz E, Valentin A, Ulz P, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):422-428.
- Ernst MPT, Kavelaars FG, Löwenberg B, Valk PJM, Raaijmakers MHGP. RUNX1 germline variants in RUNX1-mutant AML: how frequent? *Blood*. 2021;137(10):1428-1431.
- Schlegelberger B, Heller PG. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). *Seminars in Hematology*. 2017;54(2):75-80.
- Bluteau D, Balduini A, Balayn N, et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):580-591.
- Noris P, Favier R, Alessi M-C, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood*. 2013;122(11):1987-1989.
- Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015;47(2):180-185.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-821.
- Calvo KR, Vinh DC, Maric I, et al. Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica*. 2011;96(8):1221-1225.
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127(11):1387-1397.
- Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*. 2016;48(7):792-797.
- Chen D-H, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1146-1158.
- Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med*. 2021;27(10):1806-1817.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*. 2010;150(2):179-188.
- Sebert M, Gachet S, Leblanc T, et al. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*. 2023;30(2):153-170.e9.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-4635.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood*. 2007;109(1):93-99.
- Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(1):97-101.
- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012;97(9):1312-1319.
- Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun*. 2021;12:1334.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30-39.
- Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*. 2012;119(16):3815-3819.
- Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):11-20.



INTERVIEW D'EXPERT

QUELLES PERSPECTIVES DANS LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE DE FAIBLE RISQUE ?



Pr Thomas CLUZEAU
Hématologue
CHU de Nice

Propos recueillis par
Alexandre IAT

Le syndrome myélodysplasique est une hémopathie maligne dont l'incidence est de 4 à 5 cas pour 100 000 habitants avec une moyenne d'âge au diagnostic d'environ 70 ans et une légère prédominance masculine.

Les symptômes de la maladie sont principalement en lien avec les cytopénies avec au premier plan un syndrome anémique. Il existe également une augmentation des risques de saignement et d'infection et par ailleurs celui d'une transformation en leucémie aiguë myéloïde.

La stratégie thérapeutique dépend du risque évolutif de la maladie évalué par les scores IPSS, IPSS-R ou encore IPSS-M. Pour les syndromes myélodysplasiques de faible risque, les traitements instaurés ont comme objectifs principaux la correction des cytopénies et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

En dehors des transfusions en culots globulaires, les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) constituent le traitement historique de référence du SMD de faible risque et le Luspatercept, un inhibiteur de TGFβ, a obtenu l'AMM pour le syndrome myélodysplasique de faible risque sans délétion 5q, avec sidéroblastes en couronne et réfractaire aux ASE.

Depuis, de nouvelles classes thérapeutiques font leur apparition et pourraient contribuer à améliorer la qualité de vie des patients.

Pour connaître les avancées cliniques dans ce domaine, nous interviewons un spécialiste de la question, le Pr Thomas Cluzeau, chef de service de l'hématologie clinique au CHU de Nice.

A. I.- Quelle est l'espérance de vie d'un patient atteint d'un SMD de faible risque ?

T. C.- La survie des patients atteints de SMD de faible risque dépend principalement du score pronostic que ce soit l'IPSS, l'IPSS-R ou encore l'IPSS-M. L'espérance de vie peut

aller de plusieurs années jusqu'à dix ans de médiane pour les scores pronostics les plus bas. La médiane d'âge au diagnostic étant d'environ 70 ans, ces patients peuvent avoir

une espérance de vie proche de la population globale. L'objectif du traitement chez ces patients est l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration des cytopénies.

A. I.- Les ASE sont-ils toujours le traitement de première intention du SMD de faible risque avec un syndrome anémique ?

T. C.- Oui, les recommandations maintiennent les ASE comme traitement de première ligne à l'heure actuelle.

Cependant de nouvelles données devraient conduire à modifier les traitements de première ligne dans un avenir proche.

L'essai de phase 3 COMMANDS a évalué le Luspatercept en comparaison à l'EPO avec une randomisation 1:1 en première ligne chez les patients atteints de SMD de faible risque transfusion-dépendants au diagnostic.

L'étude est positive sur son critère de jugement principal qu'est

l'indépendance transfusionnelle concomitante d'une augmentation de 1,5 g/dL du taux d'hémoglobine. Les taux de réponse sont d'environ 60 % des patients dans le bras Luspatercept vs 30 % dans le bras EPO avec des médianes de réponses significativement supérieures dans le bras Luspatercept. Ces données

sont en faveur d'un positionnement du Luspatercept en première ligne dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque avec une dépendance à la transfusion au diagnostic.

Pour les patients non dépendants à la transfusion avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL, l'étude ELEMENT-MDS compare le Luspatercept à l'EPO en première ligne. Si cette étude revenait positive, l'EPO

pourrait être détrônée de son utilisation en première ligne du syndrome myélodysplasique de faible risque.

A. 1.- Quelle est l'efficacité des ASE sur la survie et la qualité de vie des patients ?

T. C.- L'EPO est un traitement efficace. Initialement utilisée à des doses standard au diagnostic de SMD de faible risque, celles-ci ont été progressivement augmentées avec actuellement un usage à fortes doses d'emblée : 500 µg/semaine pour la Darbopoiétine, entre 60 000 et 80 000 UI/semaine pour les époïétines alpha ou beta. Le taux de réponse au traitement est globalement de 60 %. Ces résultats sont à mettre en rapport avec le taux d'EPO basal du patient avec une moins bonne réponse lorsqu'il est supérieur à 500 mU/mL. De même

chez les patients présentant un SMD avec sidéroblastes en couronne ou avec une mutation de SF3B1, le taux de réponse est plus faible de l'ordre de 40 %.

En ce qui concerne la médiane de la durée de réponse, elle est de 24 mois dans la population globale de patient de SMD de faible risque et elle est plus basse dans la population avec sidéroblastes en couronne et/ou mutation de SF3B1.

Lorsque les patients sont répondeurs à l'EPO, il existe un bénéfice global pour la santé avec une amélioration

des symptômes cardio-vasculaires et neurologiques liés à l'anémie. Par ailleurs il y a une diminution du risque d'évolution vers une hémochromatose secondaire aux transfusions et donc une moindre toxicité d'organe notamment hépatique et cardiaque.

Au total l'indépendance transfusionnelle permet une augmentation de la survie globale et une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de SMD de faible risque.

A. 1.- Le Lenalidomide n'est-il pertinent que chez les patients présentant une délétion du bras long du chromosome 5 au caryotype ?

T. C.- À l'heure actuelle le Lénalidomide n'est recommandé que chez les patients présentant une délétion 5q au caryotype et en échec ou réfractaires à un traitement par EPO. Une vigilance est nécessaire en cas de mutation TP53 concomitante à la délétion 5q puisque certaines études évoquent un surrisque de

transformation en LAM chez ces patients lors d'un traitement par Lénalidomide.

Des études ont évalué le Lenalidomide dans le SMD en rechute ou réfractaire post-EPO, le taux de réponse était de 20 à 30 %. Par ailleurs des essais européens notamment celui du Groupe Francophone des

Myélodysplasies (GFM) et américains ont évalué l'association du Lenalidomide à l'EPO et ont montré un bénéfice avec des taux de réponse de l'ordre de 40 %. Cette association est parfois utilisée par certains centres mais elle est alors prescrite hors AMM et est non remboursée.

A. 1.- Quelles associations sont envisagées pour améliorer l'indépendance transfusionnelle ?

T. C.- L'EPO et le Luspatercept sont actuellement disponibles. À ces molécules devrait s'ajouter prochainement l'Imetelstat, un inhibiteur de télomérase qui a fait ses

preuves dans l'essai de phase 3 IMerge. Les mécanismes d'action étant différents, une combinaison des traitements entre eux pourrait s'avérer efficace.

Dans cet objectif l'essai COMBOLA du GFM évalue la combinaison EPO et Luspatercept et est la première étude d'association de ces molécules.

A. 1.- Pouvez-vous nous présenter les nouvelles classes thérapeutiques développées dans le SMD de faible risque ?

T. C.- Nous avons évoqué le Luspatercept qui a obtenu l'AMM dans le SMD de faible risque avec sidéroblastes en couronne, sans délétion 5q, en 2^{ème} ligne après échec de l'EPO. L'Imetelstat, un inhibiteur de télomérase a montré son efficacité dans

l'essai de phase 3 IMerge chez des patients en échec ou réfractaires à l'EPO, dépendants des transfusions, avec ou sans sidéroblastes en couronne à la cytologie et sans délétion 5q au caryotype. L'essai était randomisé en 2:1 contre placebo

et s'est révélé positif sur son critère de jugement principal qu'était l'indépendance transfusionnelle. Cette molécule a comme principaux effets secondaires une toxicité digestive et hématologique portant sur les autres lignées sanguine. Elle

s'administre par voie intra-veineuse au rythme d'une injection toutes les quatre semaines.

Sa place à venir sera probablement en 2^{ème} ligne après une première ligne par EPO ou Luspatercept chez des patients sans sidéroblastes en couronne.

Le Roxadustat est un inhibiteur de HIF qui a été évalué dans un essai de phase 3 randomisé en 2:1 contre placebo. L'étude portait sur les patients atteints de syndromes myélodysplasiques en rechute ou

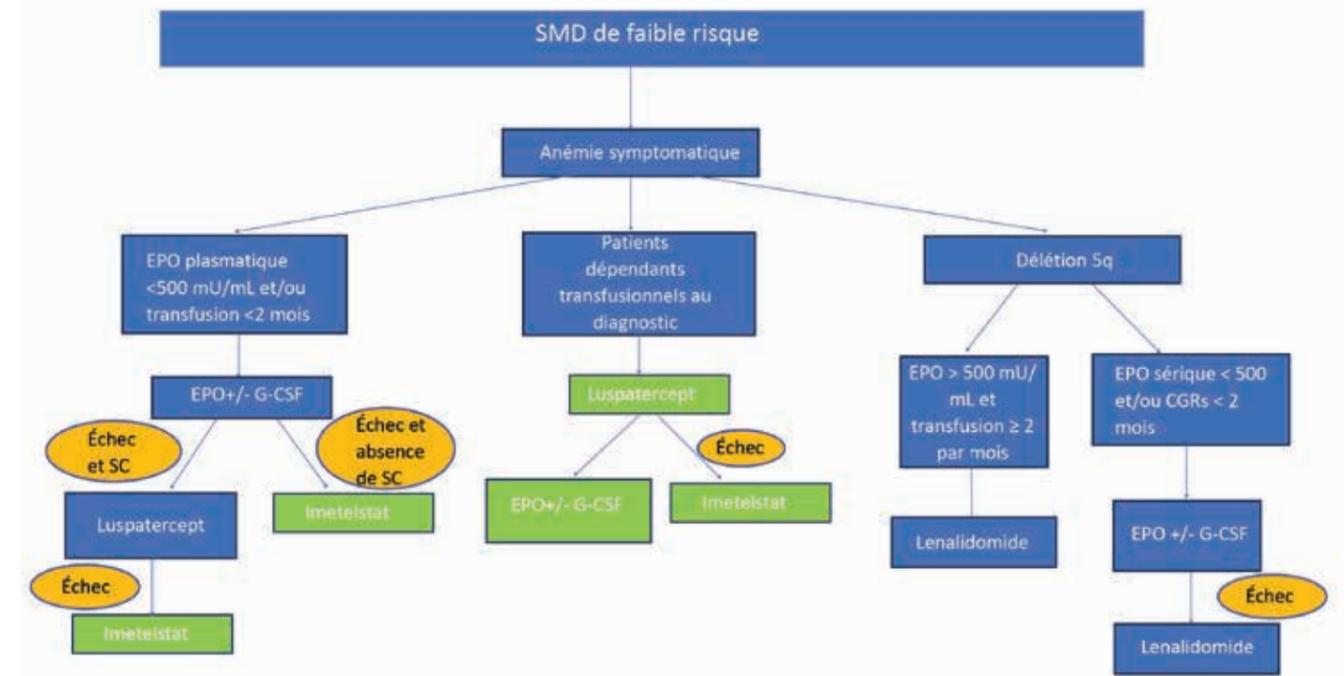
réfractaires à l'EPO et faiblement dépendants aux transfusions. Cette étude s'est avérée négative pour son critère de jugement principal qu'était l'indépendance transfusionnelle. Il est à noter que dans cet essai le groupe placebo a obtenu 30 % d'indépendance transfusionnelle traduisant probablement une anomalie de design de cette étude avec une sélection trop stringente des patients de la cohorte.

L'Erlitercept est un nouvel inhibiteur de la grande famille des TGF-β en

essai de phase 2. Il présente des résultats assez encourageants avec 50 % d'obtention d'indépendance transfusionnelle notamment chez des patients fortement dépendants aux transfusions. La cohorte était composée de patients atteints de SMD ou de LMMC de faible risque en 1^{ère} ligne ou en 2^{ème} ligne de traitement, quel que soit le statut pour les sidéroblastes en couronne avec ou sans surcharge martiale. Le profil de tolérance semble acceptable selon les résultats préliminaires.

A. 1.- Quel pourrait être l'apport de ces nouvelles molécules et comment pourrait-on les positionner par rapport aux recommandations actuelles ?

T. C.-



DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES AU COURS DE LA GROSSESSE

UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE



Elise BANDET
Interne en Hématologie,
AP-HP

Introduction

L'incidence des cancers en cours de grossesse, tous primitifs confondus, est estimée à 1/1000 avec au premier rang les cancers du col de l'utérus et du sein, suivi par les mélanomes, les lymphomes et les leucémies¹. Cette incidence est probablement en hausse en du fait de l'augmentation progressive de l'âge maternel. Le diagnostic d'un lymphome en cours de grossesse est une situation extrêmement difficile du point de vue de la patiente et de son entourage, mais aussi de celui et des équipes soignantes d'obstétrique et d'hématologie. Un retard diagnostique peut être présent car les premiers symptômes aspécifiques du lymphome de tels que l'asthénie, la dyspnée et les sueurs nocturnes peuvent être attribués à la grossesse, et du fait de la réticence à demander des examens d'imagerie dans ce contexte. La nécessité de réaliser un bilan d'extension complet vient se confronter au risque d'irradiation *in utero* et la stratégie thérapeutique est basée sur des études rétrospectives, dont les effets varient selon le sous-type de lymphome.

La prise en charge doit prendre en compte, en plus des caractéristiques de la maladie, la période de la grossesse. Le risque malformatif est le plus élevé durant les premières semaines de grossesse avec une période critique pour la formation du cœur et des membres entre la cinquième et huitième semaine d'aménorrhée (Figure 1). L'ensemble du premier trimestre de grossesse est considéré comme une période à haut risque et très peu d'études ont rapporté l'usage de chimiothérapie pendant cette période. Lors des deuxième et troisième trimestres, le risque malformatif est moindre avec néanmoins un risque de retard de croissance et de troubles neurodéveloppementaux car la formation du système nerveux central se poursuit pendant l'intégralité de la période gestationnelle. De plus, l'administration de chimiothérapie cytotoxique dans les 2 à 3 semaines précédant l'accouchement entraîne un risque de toxicité hématologique à la naissance². Un suivi rapproché de la grossesse et une communication étroite entre les obstétriciens et les hématologues sont primordiaux dans ce contexte.

La grossesse entraîne des changements métaboliques tels qu'une augmentation du débit de filtration glomérulaire, du volume de distribution, et modifie ainsi la pharmacocinétique des traitements spécifiques entraînant un risque théorique de sous ou surdosage selon les produits utilisés³. Cependant, il ne semble pas y avoir de perte d'efficacité des traitements cytotoxiques ni d'augmentation des effets indésirables maternels par rapport aux patientes non enceintes. Aucune étude n'a proposé d'adaptation des doses de chimiothérapie à l'état gestationnel et il n'y a pas de consensus à propos de l'utilisation du poids avant la grossesse ou du poids mesuré pour le calcul des doses⁴. Certains produits de chimiothérapie sont excrétés dans le lait maternel avec notamment la persistance dans le lait maternel de Doxorubicine et de Cyclophosphamide, ainsi que de leurs métabolites, jusqu'à 3 semaines après une perfusion de R-CHOP comme l'a montré l'étude de Codacci Pisanelli *et al*⁵.

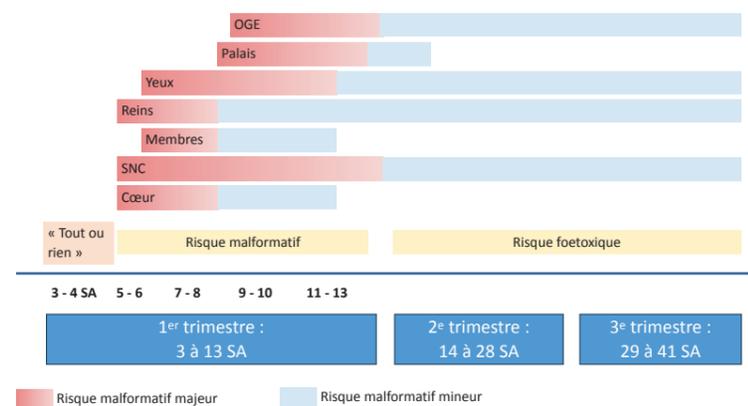


Figure 1 : Étapes critiques du développement intra-utérin, tableau adapté du site de l'ANSM. SA : semaines d'aménorrhées. SNC : système nerveux central. OGE : organes génitaux externes

Bilan diagnostique et d'extension

Le diagnostic de lymphome est basé sur l'analyse anatomopathologique d'une adénopathie ou d'un site extra-ganglionnaire atteint. La grossesse n'empêche pas la réalisation de biopsies, y compris chirurgicales, ni de ponctions lombaires à la recherche d'une atteinte du système nerveux central (SNC). La réalisation d'un bilan d'extension doit prendre en compte le risque d'effets indésirables liés aux rayons ionisants sur le fœtus, avec comme principe d'appliquer les doses d'irradiation minimales nécessaires pour limiter la survenue d'événements stochastiques pour lesquels il n'existe pas de seuil de sécurité et dont la probabilité augmente avec la dose reçue. Le scanner thoracique, l'IRM corps entier sans injection de produit de contraste, et l'échographie abdominale sont le plus souvent utilisés chez les femmes enceintes⁶.

En dehors de la grossesse, le TEP scanner est l'examen de choix pour obtenir un bilan d'extension complet et pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. De plus en plus de stratégies thérapeutiques, notamment dans le cadre du traitement des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes B diffus à grandes cellules, prennent en compte la réponse thérapeutique sur un TEP scanner réalisé au cours du traitement. L'absence de réalisation de TEP scanner pré-thérapeutique peut donc exposer la patiente à une perte de chance en cas de retard d'intensification ou à un excès de toxicité.

Le TEP scanner expose à deux sources d'irradiation : le radiotracer (18FDG) dont la répartition au fœtus et au sein des tissus fœtaux peut varier selon le stade de la grossesse et le scanner en lui-même⁷. Dans de rares centres équipés, la réalisation d'une TEP-IRM peut permettre

de s'affranchir de cette seconde source⁸. Des estimations d'expositions fœtales suivant la réalisation de TEP scanner chez des femmes enceintes (quasi-exclusivement en contexte néoplasique) sur des petites séries montrent une dose fœtale inférieure au seuil de 50 mGy au-dessus duquel sont décrits les effets déterministes de l'irradiation fœtale. Une hyperhydratation, l'utilisation de diurétiques et le cathétérisme urinaire pour accélérer l'élimination du radiotracer permettaient de diminuer les doses reçues^{7,8}. Bien que la réalisation d'un TEP scanner en cours de grossesse ne soit pas recommandée du fait du risque d'effets stochastiques théoriquement plus important qu'avec les autres modalités d'imagerie, cette contre-indication n'est pas absolue et elle peut être envisagée en cas d'incidence sur la stratégie thérapeutique⁹.

Lymphomes de Hodgkin

Le premier pic d'incidence des lymphomes de Hodgkin (LH) concerne les adultes jeunes, coïncidant avec l'âge de grossesse. Un adage présent depuis de nombreuses années dans la littérature scientifique est que le LH n'influence pas le déroulement de la grossesse et que la grossesse n'influence pas la prise en charge du LH¹⁰. Bien que ceci soit évidemment à nuancer par l'impact émotionnel du diagnostic dans ce contexte et la complexité accrue de la prise en charge, les données issues de la littérature sont rassurantes. Une étude rétrospective par Maggen *et al* sur 134 patientes dans 17 centres européens et américains n'a pas montré de différence en survie globale et en survie sans progression chez des patientes ayant un diagnostic de LH en cours de grossesse entre 1969 et 2018 par rapport à des patientes jeunes non enceintes appariées sur le stade¹¹. Sur le plan obstétrical, une étude de registre nord-américaine par El-Messidi *et al* portant sur 638 pa-

tientes dont la grossesse avait été compliquée par un LH comparées à 7,916,388 naissances, entre 2003 et 2011, a montré une absence de complications maternelles à l'accouchement en dehors d'un risque accru de transfusion sanguine et de maladie veineuse thrombo-embolique¹². Les enfants présentaient un surrisque de prématurité sans surrisque malformatif, ni de mort fœtale in utero ou encore de retard de croissance intra-utérin. Cette étude ne détaillait pas le stade ni les traitements spécifiques du LH.

Selon la présentation au diagnostic du LH et le stade gestationnel, deux stratégies ont été décrites dans la littérature. La première concerne les maladies peu avancées et paucisymptomatiques et consiste en une surveillance simple de la maladie ou d'un traitement d'attente par corticoïdes ou Vinblastine jusqu'à l'accouchement^{4,13}. Cette stratégie a l'avantage de permettre un bilan d'extension complet pré-thérapeu-

tique et de s'affranchir du risque d'exposition *in utero* aux agents cytotoxiques et aux radiations ionisantes. En cas de maladie avancée et/ou symptomatique, plusieurs équipes ont rapporté l'utilisation de chimiothérapie cytotoxique à base d'ABVD (Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine et Dacarbazine) lors des deuxième et troisième trimestres de la grossesse^{11,14,15}.

Dans l'étude précédemment décrite par Maggen *et al*, 54 % des patientes ont reçu une chimiothérapie, majoritairement à base d'ABVD et 4 % une radiothérapie en cours de grossesse¹¹. Les taux de malformation et de prématurité étaient de 3 % et 45 %, sans différence entre les enfants exposés et non-exposés à un traitement spécifique du LH *in utero*. Cependant, le poids de naissance des enfants exposés à une chimiothérapie était plus faible. Une autre étude rétrospective multicentrique par Evens *et al* a rapporté 40 cas de LH diagnostiqués en

cours de grossesse, dont 75 % à un stade localisé¹⁵. Trois interruptions médicales de grossesse ont été réalisées au premier trimestre, 24 patientes ont été traitées au deuxième et au troisième trimestres dont 17 par ABVD, 3 par AVD et 4 par radiothérapie sus-diaphragmatique, et 13 ont été traitées en post-partum. La survie sans progression était de 85 % et la survie globale de 97 % à 3 ans. Aucune malformation n'a été décrite chez les enfants. 39 % sont nés prématurément et 12 % étaient petits pour l'âge gestationnel, sans influence de l'exposition ou non à la chimiothérapie.

Il n'existe pas, au moment de l'écriture de cette revue, de données sur l'utilisation de schéma intensifs du

type BEACOD ou de l'anticorps monoclonal Brentuximab-Vedotin en cours de grossesse. Les inhibiteurs de checkpoint Pembrolizumab et Nivolumab sont indiqués dans la prise en charge du LH en rechute ou réfractaire. Leur utilisation lors de la grossesse a été principalement décrite chez des patientes atteintes de mélanome. Il ne semble pas avoir de surrisque malformatif mais des complications maternelles, un excès de prématurité et des retards de croissance intra-utérins ont été observés¹⁶. Un cas de colite immuno-induite sévère a été décrit à 4 mois de vie chez un nouveau-né exposé au Pembrolizumab y compris au 3^{ème} trimestre de la grossesse, période pendant laquelle

le passage transplacentaire des immunoglobulines est le plus important¹⁷. Il existe un cas report de l'utilisation de Nivolumab pour un LH rechutant en cours de grossesse avec 6 perfusions de 26 à 37 SA, permettant une rémission de la maladie sans conséquences fœtales délétères¹⁸. La réalisation de radiothérapie sus-diaphragmatique avec protection utérine en cours de grossesse ne semble pas être associée à une toxicité fœtale¹⁹. Cependant, la place de la radiothérapie dans le traitement du LH est actuellement au traitement de consolidation des formes localisées et peut donc être différée après l'accouchement lorsqu'elle est indiquée.

Lymphomes B non Hodgkiniens

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) sont un groupe d'hémopathies hétérogènes dont l'histoire naturelle, le pronostic, et le traitement sont variables selon le sous-type. Contrairement aux LH, les LNH surviennent majoritairement après l'âge de 50 ans et surviennent rarement chez des personnes en âge de procréer. Le nombre de cas rapportés pendant la grossesse est en conséquence plus faible, et anecdotique pour certains sous-types.

Une revue de la littérature entre 1967 et 2011 par Horowitz *et al* a rapporté 108 cas dont 5 % de lymphomes de bas grade, 49 % de haut grade et 47 % dits de « très haut grade » (lymphomes de Burkitt et lymphoblastiques)²⁰. Un stade IV et une atteinte des organes reproductifs (seins, ovaires, utérus et, rarement, placenta) étaient présents dans 85 % et 49 % des cas au diagnostic, suggérant, contrairement à ce qui est observé pour les LH, une influence

de la grossesse sur la présentation et l'agressivité des LNH. Un cas de transmission transplacentaire d'un LNH B de haut grade entraînant la mort du nouveau-né à 9 mois de vie a été rapporté²¹. Un examen du placenta devrait par conséquent être systématiquement réalisé en post-partum des LNH, avec un suivi régulier du nouveau-né en cas d'envahissement placentaire.

LNH de haut grade

Les lymphomes B de haut grade, dont le sous-type le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), sont des maladies agressives, pour lesquelles l'expectative thérapeutique est rarement possible. Le traitement de référence est une polychimiothérapie par Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone (CHOP), avec, depuis les années 2000, l'ajout d'un anticorps anti-CD20, le Rituximab (R). Le traitement par R-CHOP ne semble pas associé à un surrisque malformatif au deuxième et troisième trimestre de grossesse mais il est associé à un risque élevé de prématurité^{15, 22}. Un cas d'insuffisance cardiaque

transitoire sévère nécessitant une ventilation mécanique et un traitement par Dobutamine a été décrit chez un nouveau-né né par césarienne programmée à 34 SA ayant reçu 3 cycles de R-CHOP de 26 à 32 SA, sans autre cause retrouvée qu'une toxicité des anthracyclines²³.

Lors de l'ère pré-Rituximab, l'équipe de Alviles *et al* a rapporté 29 cas de LNH dont 70 % de LBDGC traités par CHOP et Bléomycine pendant la grossesse¹⁴. 17 patientes ont été traitées au premier trimestre. Aucun effet secondaire n'a été rapporté chez les 29 enfants et la survie globale des mères était de 62 % avec un

suivi médian de 18 ans. La cohorte décrite par Evens *et al* comprend 28 cas de LBDGC dont 21 ont reçu un traitement par CHOP ou R-CHOP au deuxième ou au troisième trimestre entre 1999 et 2011¹⁵. Une mort fœtale est survenue à 19 SA après 1 cycle de R-CHOP et un cas de microcéphalie a été observé chez un enfant exposé à 4 cycles de R-CHOP *in utero* à partir de 28 SA. La survie sans progression des mères à 3 ans était de 55 % et la survie globale de 79 %. Maggen *et al* a décrit 80 cas de LNH dont 57 LBDGC²⁴. Parmi les patientes atteintes de LBDGC, 1 interruption thérapeutique de grossesse a été réalisée au premier tri-

mestre, et 80 % des patientes ont été traitées en cours de grossesse. Le traitement était principalement du R-CHOP avec une survie sans progression et une survie globale à 3 ans de 77 % et 90 % respectivement. 52% des enfants sont nés prématurément, 44 % étaient petits pour l'âge gestationnel et 1 cas de malformation a été rapporté.

Le Rituximab est associé à une lymphodéplétion B néonatale sévère, surtout lors d'une exposition au 3^e trimestre où le passage transplacentaire des immunoglobulines est maximal. Cependant, il n'a pas été décrit de surrisque infectieux chez ces enfants et les taux de lymphocytes B se normalisent dans les premiers mois de

vie^{25, 26, 27}. Des données rassurantes, bien que portant sur peu de cas, quant à l'exposition au Rituximab en période péri-conceptionnelle et lors du premier trimestre de la grossesse en font une possibilité thérapeutique intéressante pour le traitement d'attente des LNH B diagnostiqués au premier trimestre en cas de refus d'interruption thérapeutique de grossesse^{28, 29}.

Les lymphomes B primitifs du médiastin (LBPM) sont une entité rare, mais touchant de façon prédominante les femmes en âge de procréer. L'immunochimiothérapie par R-CHOP semble moins efficace chez ces patientes qui relèvent le plus souvent de chimiothérapies plus intensives, pour lesquelles le

Lymphomes de Burkitt

Les lymphomes de Burkitt sont parfois décrits comme des lymphomes de « très haut grade ». Il s'agit d'une maladie extrêmement agressive qui représente une urgence thérapeutique³¹. Ils touchent fréquemment les sujets jeunes et plusieurs cas de lymphome de Burkitt diagnostiqués en cours de grossesse ont été rapportés dans la littérature. La majorité de ces cas étaient diagnostiqués au stade IV avec une surreprésentation d'atteintes mammaires et ovariennes et un cas rapporté de métastase placentaire sans atteinte fœtale mise en évidence^{20, 31, 32}. Une revue de littérature par Barnes *et al* rapporte 29 cas diagnostiqués entre 1966 et 1994, parmi lesquels seuls 4 avaient reçu un traitement par polychimiothérapie et dont 28 sont décédés de leur maladie³¹.

Chez les patients dont le diagnostic est fait en dehors de la grossesse, le pronostic est bon et dépend de la rapidité d'instauration du traitement, ainsi que de la capacité à

supporter une chimiothérapie intensive comprenant, dans la plupart des protocoles, du Méthotrexate à haute dose. Le Méthotrexate est hautement tératogène lors de l'exposition durant le premier trimestre de la grossesse à des doses inférieures à celles utilisées en hématologie, et est considéré par la plupart des auteurs comme étant strictement contre-indiqué durant toute la grossesse^{33, 34}. Une interruption thérapeutique de grossesse peut être proposée à ces patientes afin de pouvoir bénéficier d'un traitement optimal. Certains auteurs ont choisi d'utiliser des traitements moins intensifs en cours de grossesse pour permettre la maturité fœtale puis intensifier le traitement en post-partum.

Zagalo *et al* a rapporté le cas d'une patiente traitée par R-CHOP à 26 SA avant la réalisation d'une césarienne à 28 SA pour débuter un traitement selon LMB-96 groupe B³⁵. Magloire *et al* a décrit

recul quant à leur utilisation en cours de grossesse est moindre. Une revue de la littérature sur 4 cas a été publiée par Hashimoto *et al*³⁰. Les 4 patientes avaient reçu un traitement par R-CHOP au deuxième ou troisième trimestre, 2 étaient en réponse complète, 1 en réponse partielle et 1 en progression à l'accouchement. Toutes ont reçu un traitement de consolidation en post-partum (1 radiothérapie, 2 Da-R-EPOCH, 1 R-ICE et intensification sous couvert d'autogreffe) et étaient en rémission en fin de traitement. Les enfants issus de ces grossesses sont nés entre 34 et 37 SA et ne présentaient pas de malformations.

le cas d'une patiente ayant reçu 6 cures de R-CHOP avec injections intrathécales de Cytarabine à partir de 13 SA puis accouché à terme d'un enfant bien portant³⁶. Finalement, Stang *et al* a publié le cas d'une patiente traitée par 5 cures de CHOEP, Cytarabine haute dose et injections intrathécales de Méthotrexate de 20 à 31 SA³⁷. Le traitement a été compliqué d'un retard de croissance intra-utérin motivant la réalisation d'une césarienne à 34 SA. Le lymphome était alors en rémission partielle et la patiente a pu bénéficier d'un traitement de rattrapage contenant du Méthotrexate haute dose. Son fils a présenté un développement psychomoteur normal mais compliqué d'infections à répétition dans un contexte de lymphopénie B et d'hypogammaglobulinémie persistantes. Les trois patientes étaient en rémission complète en fin de traitement, aucune n'avait d'atteinte du SNC au diagnostic.

NHL de bas grade

Les LNH de bas grade sont des maladies chroniques, d'évolution lente, avec parfois une période de plusieurs années entre le diagnostic

et le premier traitement. Très peu d'études rapportent le diagnostic de lymphome de bas grade en cours de grossesse, ou la survenue

de grossesses au cours de l'évolution de lymphomes de bas grade. Il existe des cas rapportés de diagnostic fortuit de lymphome de bas

grade en cours de grossesse du fait d'examens d'imagerie ou d'anomalies chromosomiques sur des tests sanguins de dépistage prénatal non invasifs qui peuvent faire faussement croire à des anomalies chromosomiques fœtales^{38, 39}.

Lorsqu'une indication thérapeutique existe du fait d'une forte masse ou de l'apparition de symptômes, le traitement est le plus souvent temporisé jusqu'à l'accouchement^{38, 40}. Parmi les 6 patientes rapportées

par Maggen *et al*, aucune n'a reçu de traitement en cours de grossesse (1 interruption de grossesse au premier trimestre et 5 abstentions thérapeutiques jusqu'à l'accouchement)²⁴. Si l'expectative n'est pas envisageable, une monothérapie par Rituximab peut être envisagée, y compris au premier trimestre de la grossesse^{41, 28}. Un traitement à base de R-CHOP peut être réalisé à partir du deuxième trimestre⁴². Le faible nombre de cas rapportés ne

permet pas, au moment de l'écriture de cette revue, de conclure sur l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie. Des cas de transformation d'un lymphome du MALT et d'un lymphome folliculaire ont été décrits respectivement au cours et au décours de la grossesse, ainsi que deux cas de progression importante de lymphomes cutanés primaires des centres folliculaires, régressant en post-partum^{40, 41, 43, 44}.

Lymphomes T périphériques

Dans la population occidentale, les lymphomes T périphériques représentent environ 15 % des LNH. Il s'agit d'entités hétérogènes, pour lesquelles un standard de traitement n'est pas défini. Il existe, au moment de l'écriture de cette revue, moins de 20 cas rapportés dans la littérature anglo-saxonne de lymphomes T périphériques diagnostiqués en cours ou au décours de la grossesse, en majorité des lymphomes T périphériques NOS et des lym-

phomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL). Une atteinte des organes reproductifs, notamment mammaire et deux cas d'atteinte placentaire ont été décrits^{45, 46, 47}.

Les cas rapportés sont trop hétérogènes pour établir des conclusions spécifiques à la prise en charge de ses lymphomes en cours de grossesse. Certains cas rapportés font l'état de présentations remarquablement agressives, entraînant le décès avant qu'une chimiothérapie ne

puisse être introduite ou après progression sous chimiothérapie^{48, 49, 50}. D'autres rapports décrivent des présentations plus indolentes, le plus souvent dans un contexte de ALCL ALK+, avec une abstention thérapeutique jusqu'à l'accouchement, un traitement par CHOP débuté après la fin du premier trimestre de grossesse et, dans un cas de présentation sous-cutanée occipitale localisée, une radiothérapie 36 Gy isolée^{46, 45, 51, 52}.

Traitements de support

Au-delà des traitements spécifiques, de nombreux médicaments sont proposés aux patients atteints de cancer à visée symptomatique ou pour traiter les complications⁵³. Les facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) sont utilisés en prévention primaire ou secondaire de l'aplasie fébrile. Une étude de cohorte par Boxer *et al* a étudié l'administration de G-CSF chez des patientes atteintes de neutropénie chronique et ayant menée des grossesses, et n'a pas retrouvé de surrisque de complications maternelles ou fœtales chez la centaine de patientes traitée par G-CSF⁵⁴. Pour ce qui est des antibiotiques, les bêta-lactamines sont la classe pour laquelle il existe le plus de recul et toutes peuvent être utilisées, quel que soit le trimestre. La Vancomycine et la Daptomycine n'ont pas été associées à un surrisque de

complications. Les aminosides sont déconseillés du fait d'un risque théorique de déficit auditif chez le fœtus, ce qui est à nuancer par le bénéfice attendu d'un traitement de courte durée en cas de sepsis sévère ou de choc septique. Les fluoroquinolones et le Bactrim ont un potentiel tératogène et doivent être si possible évités, surtout au premier trimestre⁵⁵.

Le traitement anticoagulant préventif et curatif en cours de grossesse repose majoritairement sur les héparines de bas poids moléculaire, ou sur le Fondaparinux en cas de thrombopénie induite par l'héparine⁵⁶. Pour le traitement antiémétique associé aux chimiothérapies, l'Ondansétron et le Métopropramide sont à privilégier par rapport à l'Aprépitant pour lequel il existe moins de données^{57, 58}. Il semble exister un très discret sur-

risque de fentes palatines lors de l'exposition *in utero* à l'Ondansétron au premier trimestre. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour leur effet antiémétique, à visée de contrôle du lymphome avec ou sans chimiothérapie associée, ou en traitement d'éventuelles complications auto-immunes. Ils sont associés à de nombreux effets secondaires bien connus et, en cours de grossesse, pourraient augmenter le risque de diabète gestationnel et de prématurité⁵⁹.

Conclusion

Le lymphome diagnostiqué au cours de la grossesse nécessite une prise en charge personnalisée devant prendre en compte la patiente et ses choix, les caractéristiques de la maladie et le stade de la grossesse.

La prise en charge se doit d'être pluridisciplinaire en impliquant non seulement les équipes d'hématologie et d'obstétrique, mais aussi les radiologues et les soins de support. Le principe de précaution voudrait éviter l'exposition au fœtus de techniques d'imagerie et de traitements antinéoplasiques qui pourrait lui porter préjudice, sans pour autant entraîner une perte de chance pour la mère. Les études sur le sujet sont toutes de nature rétrospective et la plupart porte sur peu de cas. Le pronostic hématologique des patientes présentant un lymphome en cours de grossesse semble être similaire à celui des patients diagnostiqués en dehors de la grossesse, sous-réserve d'une absence de retard à l'initiation du traitement. La tendance actuelle est à l'utilisation de régimes de polychimiothérapie ou d'immunochimiothérapies selon les schémas thérapeutiques utilisés en population générale, tout en essayant de poursuivre la

grossesse jusqu'à son terme pour éviter les risques liés à la prématurité. Cependant, un diagnostic de lymphome de haut grade au premier trimestre et une indication à un traitement par Méthotrexate haute dose (lymphomes de Burkitt, atteinte du SNC) doivent faire discuter une interruption de grossesse devant le risque fœtal important. L'administration de chimiothérapie cytotoxique devrait si possible être évitée après 34 SA pour respecter un délai de 3 semaines entre la chimiothérapie et l'accouchement. La prise en charge d'une rechute de lymphome en cours de grossesse n'a pas été traitée dans cette revue. Elle est d'autant plus complexe que les traitements de deuxième ligne et plus comportent de plus en plus de thérapies ciblées et immunothérapies pour lesquelles il existe très peu ou pas de données d'utilisation en cours de grossesse.

Les régimes de chimiothérapie à base de ABVD et de R-CHOP qui sont le plus fréquemment utilisés en traitement de première ligne pour les LH et les LNH respectivement ne semblent pas entraîner de surrisque malformatif par rapport à la population générale lorsqu'ils sont

utilisés après la fin du premier trimestre de grossesse. Il existe moins de données concernant l'utilisation de chimiothérapies à base d'Etoposide, parfois utilisées notamment dans le cadre du traitement des lymphomes T et B primitifs du médiastin. Il existe un surrisque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin, et de faible poids de naissance, pouvant entraîner des complications à court, moyen et long terme chez ces enfants. Le suivi des enfants issus de grossesses compliquées de diagnostic de lymphome est hétérogène, ne dépassant le plus souvent pas les premiers mois ou les premières années de vie. Alviles *et al*¹⁴ a suivi, pour une durée médiane de 18.7 ans, 84 enfants nés de mères ayant reçu de la chimiothérapie en cours de grossesse, dont 38 au premier trimestre, entre 1970 et 1995 pour des hémopathies malignes sans mettre en évidence de surrisque de cancer, de trouble neurodéveloppemental ou d'insuffisance cardiaque post-anthracyclines⁶⁰. Il n'existe, au moment de l'écriture de cette revue, pas de données issues de cohortes de grand effectif sur le devenir de ces enfants à l'âge adulte.

Références

- Maggen, C. *et al*. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep* **22**, 17 (2020).
- Triarico, S. *et al*. Transplacental Passage and Fetal Effects of Antineoplastic Treatment during Pregnancy. *Cancers* **14**, 3103 (2022).
- Ryu, R. J. *et al*. Pharmacokinetics of doxorubicin in pregnant women. *Cancer Chemother Pharmacol* **73**, 789–797 (2014).
- Odelia, A. *et al*. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case-based questionnaire. *Int J Clin Oncol* **22**, 190–199 (2017).
- Codacci-Pisanelli, G. *et al*. Breastfeeding during R-CHOP chemotherapy: please abstain! *Eur J Cancer* **119**, 107–111 (2019).
- Lowe, S. Diagnostic imaging in pregnancy: Making informed decisions. *Obstet Med* **12**, 116–122 (2019).
- Gill, M. (Mona), Sia, W., Hoskinson, M., Niven, E. & Khurana, R. The use of PET/CT in pregnancy: A case report of malignant parathyroid carcinoma and a review of the literature. *Obstet Med* **11**, 45–49 (2018).
- Zanotti-Fregonara, P., Laforest, R. & Wallis, J. W. Fetal Radiation Dose from ¹⁸F-FDG in Pregnant Patients Imaged with PET, PET/CT, and PET/MR. *J Nucl Med* **56**, 1218–1222 (2015).
- Despieres, M. *et al*. Feasibility, Safety and Impact of (18F)-FDG PET/CT in patients with pregnancy-associated cancer: experience of the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. *Acta Oncologica* **61**, 302–308 (2022).
- Lishner, M. *et al*. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer* **65**, 114–117 (1992).
- Maggen, C. *et al*. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Haematology* **6**, e551–e561 (2019).
- El-Messidi, A., Patenaude, V., Hakeem, G. & Abenheim, H. A. Incidence and outcomes of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *Journal of Perinatal Medicine* **43**, 683–688 (2015).
- Rosenzweig, A. I. Vinblastine Sulfate in Hodgkin's Disease in Pregnancy. *Ann Intern Med* **61**, 108 (1964).
- Avilés, A. & Neri, N. Hematological Malignancies and Pregnancy: A Final Report of 84 Children Who Received Chemotherapy In Utero. *Clinical Lymphoma* **2**, 173–177 (2001).
- Evens, A. M. *et al*. Lymphoma Occurring During Pregnancy: Antenatal Therapy, Complications, and Maternal Survival in a Multicenter Analysis. *JCO* **31**, 4132–4139 (2013).
- Andrikopoulou, A., Korakiti, A. M., Apostolidou, K., Dimopoulos, M. A. & Zagouri, F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: a case series. *ESMO Open* **6**, 100262 (2021).
- Baarslag, M. A. *et al*. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med* **389**, 1790–1796 (2023).
- Evens, A. M. *et al*. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *American J Hematol* **97**, 833–838 (2022).

19. Woo, S. Y. et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA–IIA Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **23**, 407–412 (1992).
20. Horowitz, N. A., Benyamini, N., Wohlfart, K., Brenner, B. & Avivi, I. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *The Lancet Oncology* **14**, e275–e282 (2013).
21. Maruko, K., Maeda, T., Kamitomo, M., Hatae, M. & Sueyoshi, K. Transplacental transmission of maternal B-cell lymphoma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **191**, 380–381 (2004).
22. Lee, E. J. et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in pregnancy may be associated with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci* **57**, 526 (2014).
23. Padberg, S. et al. Transient congenital dilated cardiomyopathy after maternal R-CHOP chemotherapy during pregnancy. *Reprod Toxicol* **71**, 146–149 (2017).
24. Maggen, C. et al. Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *British Journal of Haematology* **193**, 52–62 (2021).
25. Chakravarty, E. F., Murray, E. R., Kelman, A. & Farmer, P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* **117**, 1499–1506 (2011).
26. Mandal, P. K. et al. B Cell Suppression in Newborn Following Treatment of Pregnant Diffuse Large B-cell Lymphoma Patient with Rituximab Containing Regimen. *Indian J Pediatr* **81**, 1092–1094 (2014).
27. Decker, M., Rothermundt, C., Holländer, G., Tichelli, A. & Rochlitz, C. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *The Lancet Oncology* **7**, 693–694 (2006).
28. Sica, A. et al. Use of Rituximab in NHL Malt Type Pregnant in 1st Trimester for Two Times. *Open Med (Wars)* **14**, 757–760 (2019).
29. Smith, J. B. et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neuro Immunol Neuroinflamm* **7**, e734 (2020).
30. Hashimoto, Y., Omura, H., Tokuyasu, Y., Nakamoto, S. & Tanaka, T. Successful Management of Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma during Pregnancy. *Intern. Med.* **58**, 3455–3459 (2019).
31. Barnes, M. N., Barrett, J. C., Kimberlin, D. F. & Kilgore, L. C. Burkitt lymphoma in pregnancy. **92**, (1998).
32. Gnecco, C. et al. Burkitt's lymphoma with placental invasion diagnosed at cesarean delivery: a case report. *J Med Case Reports* **12**, 30 (2018).
33. Nurmohamed, L. et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **205**, 533.e1–533.e3 (2011).
34. Hyoun, S. C., Običan, S. G. & Scialli, A. R. Teratogen update: Methotrexate. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* **94**, 187–207 (2012).
35. Zagalo, C., Pierdomenico, F., Cabeçadas, J. & David Santos, P. Burkitt's Lymphoma in a Pregnant Woman: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncological Medicine* **2013**, 1–3 (2013).
36. Magloire, L. K., Pettker, C. M., Buhimschi, C. S. & Funai, E. F. Burkitt's Lymphoma of the Ovary in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* **108**, 743–745 (2006).
37. Stang, A., Schwärzler, P., Schmidtko, S., Tolosa, E. & Kobbe, R. Successful Immunotherapy for Burkitt Lymphoma During Pregnancy as a Bridge to Postpartum High-Dose Methotrexate Therapy: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* **20**, e284–e290 (2020).
38. Sen, S., Macaulay, J. H. & Allford, S. L. A case of cerebral arteriovenous malformation in pregnancy associated with MALT lymphoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **30**, 308–310 (2010).
39. Tan, X. N. & Harrup, R. Follicular lymphoma in pregnancy presenting as multiple aneuploidy on non-invasive prenatal testing. *Intern Med J* **47**, 601–602 (2017).
40. Gao, D.-L. et al. Occurrence of lymphoma in non-gonadal organ during pregnancy: a report on four cases and literature review. *Cancer Biology & Medicine* **13**, 399–403 (2016).
41. Kimby, E., Sverrisdottir, A. & Elinder, G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *European J of Haematology* **72**, 292–295 (2004).
42. Van Sluis, J., Bellido, M., Glaudemans, A. W. J. M. & Slart, R. H. J. A. Long Axial Field-of-View PET for Ultra-Low-Dose Imaging of Non-Hodgkin Lymphoma during Pregnancy. *Diagnostics* **13**, 28 (2022).
43. Silva, P. T. Non-Hodgkin lymphoma during pregnancy. (1998).
44. Pezzetta, S., Russo, I., Brumana, M., Marino, F. & Alaibac, M. Exacerbation of a Primary Follicular Centre Cutaneous B-cell Lymphoma during Pregnancy and Resolution to Anetoderma After Delivery. *Acta Derm Venereol* **0** (2014) doi:10.2340/00015555-2381.
45. Ozkan, K. et al. A rare occurrence of primary T-cell lymphoma of the breast in pregnancy. *Acta Oncologica* **50**, 1262–1263 (2011).
46. Iyengar, P., Reid-Nicholson, M. & Moreira, A. L. Pregnancy-associated anaplastic large-cell lymphoma of the breast: A rare mimic of ductal carcinoma. *Diagn. Cytopathol.* **34**, 298–302 (2006).
47. Kurtin, P. J., Gaffey, T. A. & Habermann, T. M. Peripheral T-cell lymphoma involving the placenta. *Cancer* **70**, 2963–2968 (1992).
48. Kato, M. et al. Pregnancy-Associated Cytotoxic Lymphoma: A Report of 4 Cases. *Int J Hematol* **74**, 186–192 (2001).
49. Hauenstein, E., Seidl, S., Schneider, K. T. M. & Fischer, T. Stillbirth in Week 19 of Pregnancy Followed by Maternal Death as a Consequence of Refused Chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma – Significance of Adjuvant Chemotherapy in Women of Reproductive Age. *Onkologie* **33**, 692–694 (2010).
50. Lees, C. C., Tsigotis, M., Carr, J. V. & Richards, M. A. T cell non-Hodgkin's lymphoma presenting in the first trimester of pregnancy. *Postgrad Med J* **70**, 371–372 (1994).
51. Amante, M. A., Galagnara, S. J. P. & Ignacio, J. Anaplastic large cell lymphoma in a pregnant Filipino woman successfully treated with prepartum and postpartum chemotherapy. *BMJ Case Reports* bcr-2018-225576 (2018) doi:10.1136/bcr-2018-225576.
52. Peccatori, F. A. et al. Management of Anaplastic Large-Cell Lymphoma During Pregnancy. *JCO* **27**, e75–e77 (2009).
53. Zagouri, F., Dedes, N., Papatheodoridi, A., Liontos, M. & Dimopoulos, M. A. Supportive medication in cancer during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* **20**, 747 (2020).
54. Boxer, L. A. et al. Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor During Pregnancy in Women With Chronic Neutropenia. *Obstet Gynecol* **125**, 197–203 (2015).
55. Bookstaver, P. B. et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **35**, 1052–1062 (2015).
56. Bates, S. M. et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* **141**, e691S–e736S (2012).
57. Huybrechts, K. F. et al. Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* **320**, 2429–2437 (2018).
58. Pasternak, B., Svanström, H., Mølgaard-Nielsen, D., Melbye, M. & Hviid, A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* **310**, 1601–1611 (2013).
59. Bandoli, G., Palmsten, K., Forbess Smith, C. J. & Chambers, C. D. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* **43**, 489–502 (2017).
60. Avilés, A., Neri, N. & Nambo, M. J. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Annals of Oncology* **17**, 286–288 (2006).

ENCART HISTORIQUE DES BACTÉRIES AUX CAR-T..



Bénédicte PIRON
Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Les premières allogreffes ont eu lieu dans les années 1950 avec un succès notable mais identifié comme étant médié par le pouvoir des T, dans le rejet du greffon contre l'hôte (3). En découle le développement ultérieur de deux types de thérapies cellulaires adoptives : les LT infiltrant la tumeur (TIL) et les LT génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR-T).

Initiés en 1988 par S. Rosenberg à l'Institut national du cancer, les premiers essais avec des TIL isolés de patients atteints de mélanome métastatique ont montré une régression tumorale chez des patients après amplification in vitro et réinjection dans un milieu riche en interleukine 2 (IL-2). L'ajout d'une lymphodéplétion avant le transfert des TIL a amélioré les taux de réponse complète. Cependant, les TIL présentent des limites, notamment leur spécificité restreinte, leur absence dans certains cancers, et l'influence négative du microenvironnement tumoral sur les cellules T (4). Pour surmonter cela, des lymphocytes T génétiquement modifiés

Au-delà de la rime, les premières sont bel et bien à l'origine des secondes. En effet, au siècle dernier, le chirurgien W. Coley a été le premier à mettre en exergue le potentiel du système immunitaire dans la lutte contre le cancer, observant la régression de tumeurs des tissus mous après une infection bactérienne. Dans les années 1970, l'immunologiste J. Miller identifie le thymus comme le lieu de développement des lymphocytes T (LT)(1). En 1982, J.P. Allison décrit le récepteur des LT (TCR) comme une unité de reconnaissance d'antigène constituée de chaînes α et β , associées aux chaînes de transduction du signal CD3 γ , δ , ϵ et ζ (2).

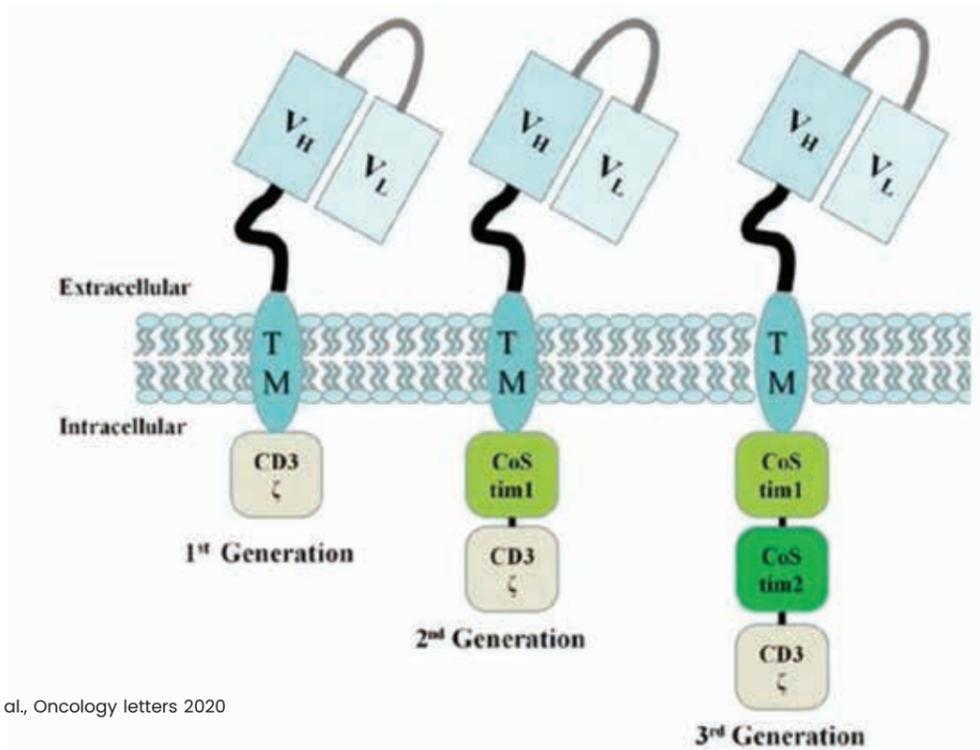
ont été conçus pour cibler un antigène tumoral spécifique sans dépendre des molécules HLA.

En 1989, les immunologistes israéliens Z. Eshhar et G. Gross ont créé les premières cellules T génétiquement modifiées en utilisant une molécule chimérique combinant le TCR et l'immunoglobuline (Ig). Ils ont substitué les régions variables (Va et V β) des chaînes TCR par les homologues des chaînes lourde (VH) et légère (VL) (5). Cependant, bien que cette approche contourne la voie de reconnaissance du système HLA, la production de ces récepteurs chimériques demeurait une procédure complexe impliquant une double transfection virale. C'est pourquoi des méthodes plus simples, basées sur des fragments variables à chaîne unique (scFv, fragment variable à chaîne unique), ont été privilégiées.

La première version de ces CAR-T cells a été développée par Eshhar et son équipe en 1993. Ils ont fusionné un domaine scFv provenant d'un anticorps monoclonal spécifique du carcinome ovarien avec la sous-unité CD3 ζ du TCR (6). Ce-

pendant, ce premier CAR, reposant uniquement sur la molécule de cotransduction du signal, a montré des failles en termes d'expansion et de cytotoxicité des CAR-T.

Pour favoriser une fonction optimale et prolongée des cellules T, des domaines de costimulation ont été ajoutés, entraînant une amélioration de la prolifération, de la sécrétion cytokinique et de l'activité antitumorale. Les CAR-T de deuxième génération, actuellement utilisées en clinique, intègrent les domaines de costimulation CD28 ou 4-1BB (7). Une troisième génération de CAR, comprenant deux domaines de costimulation associés à un domaine d'activation, a été développée in vitro, elle n'a pas encore été validée in vivo. L'idée de la modulation de ces domaines ITAM-CD3 est d'obtenir une combinaison idéale, intermédiaire entre la capacité de prolifération et la différenciation (8). Enfin, des CAR dits de nouvelle génération sont actuellement en pleine expansion mais restent là aussi du domaine de la recherche fondamentale (9).



Fu et al, Oncology letters 2020

Figure 1 : Des CAR-T de 2nd génération utilisées en pratique courante (10)

Une limitation notable des CAR-T cells autologues réside dans leur délai de fabrication, souvent nécessitant une période de thérapie d'attente et de réduction de la masse tumorale. De plus, un temps de fabrication plus court pourrait préserver in vivo la qualité des lymphocytes ("stemness") qui en serait altérée par l'expansion in vitro. Réduire le temps de manufacturing semble être une voie d'amélioration de l'efficacité des CAR-T cells. Un essai visant au raccourcissement du délai d'obtention de CAR-T cells a utilisé YTB323 (un CAR-T anti-CD19) dont le temps de fabrication était de 2 jours (11). Aussi, la possibilité d'utiliser des CAR-T cells « académiques » permettrait non seulement de réduire les coûts, mais aussi de raccourcir le temps de fabrication, puisque celle-ci aurait lieu directement dans le centre. Dans cette lancée, une étude préliminaire turque a donné de bons résultats (12).

Une autre alternative est l'utilisation de CAR-T cells allogéniques mais les manipulations génétiques comprenant la nécessité de supprimer le TCR et le CD52 ne sont pas si simples dans les faits. Ces CAR-T cells allogéniques provenant de lymphocytes T vierges, n'ayant subi aucune chimiothérapie préalable, auraient de toute évidence une efficacité meilleure (13).

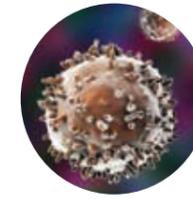
Enfin, en place du fragment de reconnaissance scFV synthétique, murin ou lama utilisé en pratique clinique, utiliser pour reconnaissance de l'antigène un fragment humanisé permettrait d'obtenir une meilleure persistance des CAR-T cells (14).

D'autres axes visant à améliorer l'efficacité des CAR-T cells sont en cours de développement. Cela inclut l'induction de la sécrétion autocrine de cytokines ou de chimiokines, ainsi que l'inhibition des molécules de points de contrôle immunitaire pré-

sentes dans les CAR et le microenvironnement. C'est en ce sens qu'ont été développées les CAR-T cells de 4^{ème} génération appelées aussi CAR armées ou TRUCKS (15).

Des stratégies de régulation des effets indésirables ont également été proposées, telles que l'activation ou l'inactivation (switch on/off) des CAR-T cells par incorporation d'un "interrupteur" (comme les gènes suicide en utilisant les techniques CRISPR/Cas9 (16)) ou d'un CAR SMASH (small-molecule-assisted shutoff) dans les cellules T génétiquement modifiées (17). Comme autre exemple, des CAR-T cells sont programmées pour exprimer un analogue du CD20 en surface pour être éliminés en cas de syndrome de relargage de cytokines (CRS) sévère, par l'administration de RITUXIMAB (18).

TIME FOR (CAR) T

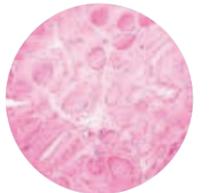


1960

Eva et George Klein montrent que les cellules immunitaires peuvent contrer le cancer chez la souris. Les types de cellules immunitaires impliqués ne sont pas totalement élucidés.

1961

L'immunologiste Jacques Miller, alors qu'il prépare son doctorat à l'Université de Londres identifie le thymus comme site de développement des lymphocytes T.

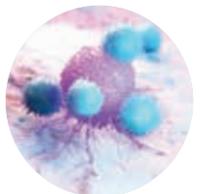


1973

Début de l'allogreffe et premiers principes de l'effet GVL : les lymphocytes T du donneur tuent les cellules cancéreuses chez le receveur. Beaucoup considèrent qu'il s'agit de l'une des premières immunothérapies réussies.

1986

Steven Rosenberg et ses collègues traitent les patients par des lymphocytes infiltrant la tumeur. Ces cellules sont prélevées d'une tumeur et développées en laboratoire avant d'être redonnées au patient en grand nombre. Quelques patients sont guéris d'un cancer avancé, ce qui montre déjà que les propres cellules immunitaires d'une personne peuvent combattre le cancer.

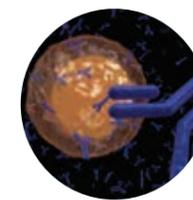
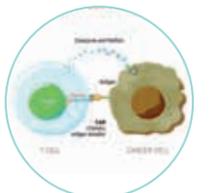


1992

L'immunologiste Michel Sadelain commence à utiliser des outils de génie génétique nouvellement développés, en particulier des vecteurs rétroviraux, pour introduire des gènes dans les cellules T, dans le but de fabriquer des traitements anti-cancer. Cette idée portera ses fruits dans les années à venir ;)

1993

L'immunologiste Zelig Eshhar, en Israël, conçoit des lymphocytes T avec la première molécule chimérique, une partie d'un anticorps fusionnée à une partie d'un récepteur de lymphocyte T. Ceux-ci seront connus sous le nom de CAR de première génération. Bien qu'ils soient technologiquement innovants, ces CAR précoces ne persistent pas dans l'organisme et ne sont pas cliniquement efficaces.

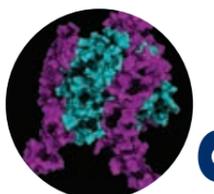


1994

Le domaine fait un pas en avant lorsque des scientifiques apprennent à isoler des lymphocytes T spécifiques des virus pour les utiliser dans les greffes de cellules souches. Ces cellules aident à prévenir les infections post-greffe et les cancers causés par le virus chez les patients, et limitent également la maladie du greffon contre l'hôte.

1998

Le Dr Sadelain et ses collègues montrent que l'introduction d'une molécule co-stimulante dans les lymphocytes T modifiés leur permet de persister et de rester actifs dans l'organisme, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle génération de CAR.



2003



Un article précurseur montre que les cellules CAR-T humaines dirigées contre le CD19 peuvent tuer les cellules leucémiques dans un modèle murin. C'est la première fois que le CD19 s'avère être une cible efficace pour les cellules CAR-T. Le peloton suit rapidement.

2009



Le Dr Sadelain et ses collègues, dont Isabelle Rivière, publient les détails de leur procédé de fabrication des cellules CAR-T CD19, qui seront utilisées chez les patients atteints de leucémie chimio-récurrente ou réfractaire.

2013



Le médecin-chercheur Renier Brentjens et ses collègues publient les résultats d'un essai clinique utilisant des cellules CAR-T CD19 chez des adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Il s'agit de la première étude publiée utilisant des CAR pour traiter la LAL chez l'homme.

2015



Les scientifiques construisent des cellules CAR-T qui produisent d'autres molécules, appelées « CARs armées ». Les cellules sont testées comme traitement du cancer de l'ovaire.

2017



Il est montré que l'outil d'édition du génome CRISPR peut être utilisé pour placer un CAR à un emplacement génétique spécifique dans les lymphocytes T, afin d'améliorer son fonctionnement. La FDA approuve les cellules CAR-T dirigées contre CD19 (Kymriah) pour le traitement des LAL R/R chez les enfants et les jeunes adultes.

2018



L'EMA approuve les CAR-T pour traiter les LAL R/R. La FDA les approuve en traitement du DLBCL et PMBCL en R/R.

2021



Un CAR-T pour traiter les maladies dysimmunes comme le lupus. ABECMA est approuvé par la FDA pour le myélome multiple en R/R.

2023

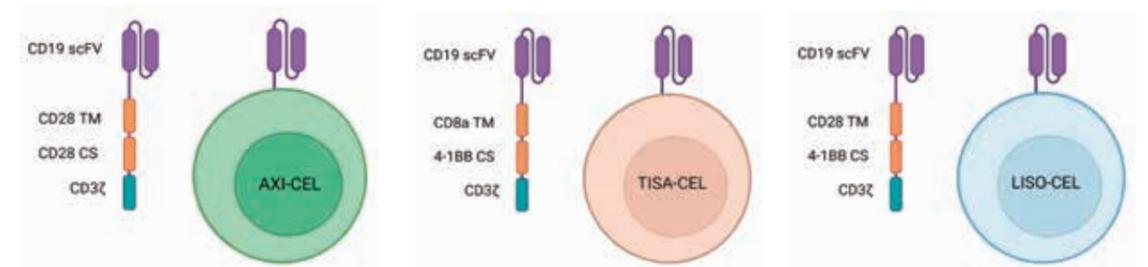
CAR-T cells disponibles à ce jour.

Indication	Produit	Constructeur	Co-stimulation	
Anti-CD19	Axicabtagine ciltecel	Yescarta®	Kite/Gilead Sciences	CD28
	Tisagenlecleucel	Kymriah®	Novartis	4-1BB
	Lisocabtagine marateucel	Breyanzi®	Bristol-Myers Squibb	4-1BB CD4/CD8 1:1
	Brexucabtagine autoleucel	Tecartus®	Kite/Gilead Sciences	CD28
Anti-BCMA	Idécabtagine vicleucel	Abecma®	Bristol-Myers Squibb	4-1BB 1 site anti-BCMA
	Ciltacabtagine autoleucel	Carykti®	Janssen-Cilag	4-1BB 2 sites anti-BCMA

ÉTAT DES LIEUX SUR LES CAR-T

En 2023, dans le DLBCL, « quelles car-t cells, pour qui et quand ? »

3 CAR-t cells



Created by Valentin LETAILLEUR with BioRender.com

La différence entre ces CAR-T cells repose essentiellement sur le domaine de costimulation :

- 4-1BB pour Tisa-cel et Liso-cel
- CD28 pour Axi-cel

Aussi, les vecteurs utilisés pour Tisa-cel et Liso-cel (vecteurs lentivirus) et Axi-cel (vecteur Y-rétroviral) présentent une différence notable.

Ce qui a été évalué – résumé des essais par CAR-T cells/indication

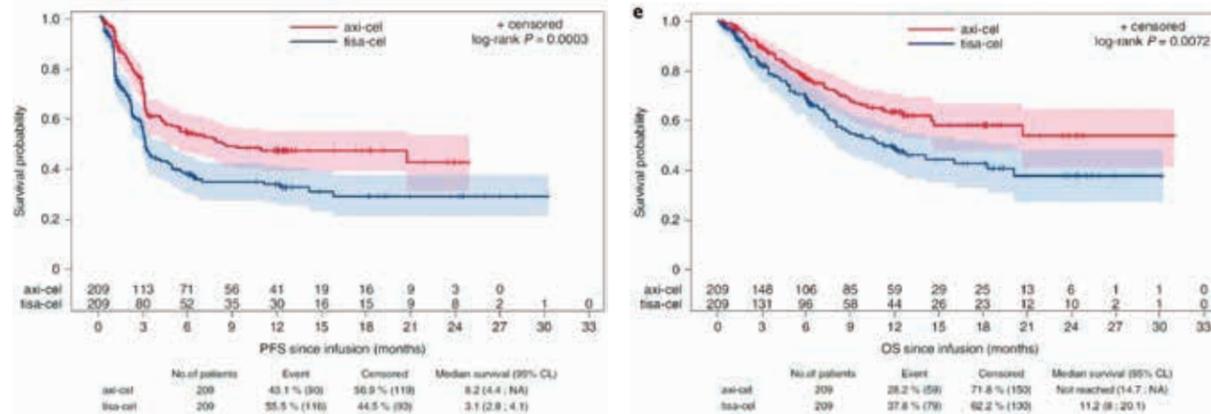
	Axi-cel (YESCARTA)	Tisa-cel (KYMRIAH)	Liso-cel (BREYANZI)
Patients en 1 ^{ère} rechute dans les 12 mois après traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients éligibles à une autogreffe de CSP	ZUMA-7(23)	BELINDA(24)	TRANSFORM(25)
Patients en 1 ^{ère} rechute dans les 12 mois après traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSP	ALYCANTE(26)		PILOT(27)
Patients adulte en rechute/réfractaire après 2 lignes de traitement systémique	ZUMA-1(28)	JULIET(29)	TRANSCEND(30)
Patients adulte de haut risque en 1 ^{ère} ligne	ZUMA-12(31)		

Ce qui est effectivement possible

	Axi-cel (YESCARTA)	Tisa-cel (KYMRIAH)	Liso-cel (BREYANZI)
Patients en 1 ^{ère} rechute dans les 12 mois après traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients éligibles à une autogreffe de CSP	✓		✓
Patients en 1 ^{ère} rechute dans les 12 mois après traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une autogreffe de CSP	✓		
Patients adulte en rechute/réfractaire après 2 lignes de traitement systémique	✓	✓	✓

Mais quelles sont les meilleures ?

Dans la cohorte de vie réelle DESCART (Figure 5), Emmanuel Bachy et ses collègues ont comparé Axi-cel et Tisa-cel en les appariant sur le score de propension. La mPFS est de 8,2 mois versus 3,1 mois en faveur du traitement par Axi-cel. Le taux de PFS à 1 an est de 46,6 % versus 33,2 %, toujours en faveur d'Axi-cel. Il en est de même pour la médiane de survie globale, qui est non atteinte chez les patients recevant Axi-cel versus 11,2 mois pour les patients recevant du Tisa-cel. Le taux de survie globale à 1 an est de 63,5 % pour Axi-cel versus 48,8 pour Tisa-cel.



Bachy et al., Nat Med 2022

Figure 5 : Comparaison de la survie globale du traitement par Axi-Cel et Tisa-cel en conditions de vie réelle

Et en termes de tolérance ?

Chez le sujet éligible à l'autogreffe

Comparaison des toxicités évaluées dans chacune des études pivots des CAR-T cells chez les adultes en rechute/réfractaire après 2 lignes de traitement systémique,

gr≥3	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND
CRS (%)	11	17	2
ICANS (%)	30	11	10
Cytopénie >3mois (%)	17	16,5	17
Infection (%)	28	20	12

Dans la cohorte de vie réelle DESCART, (32)

gr≥3 (%)	Axi-cel	Tisa-cel
CRS (%)	5,3	9,1
ICANS (%)	13,9	2,9
Cytopénie >3mois (%)	11,5	3,8

Chez le sujet non éligible à l'autogreffe (27, 33)

Dans l'essai ALYCANTE, l'âge médian de 70 ans (49-81 ans) avec 11 % des patients de plus de 75 ans, la tolérance est similaire à ZUMA-7.

Dans l'essai PILOT, l'âge médian est de 74 ans (53-84 ans) et 46 % des patients ont plus de 75 ans. Il est recensé 2 % de CRS de grade 3 et 3 % d'ICANS de grade 3. Les infections de grade au moins égal à 3 sont évaluées à 7 %. Le taux de mortalité non liée à la pathologie est évalué à 3 %.

À l'avenir

Les CAR-T cells pourraient avoir une place dès la première ligne. Ainsi, l'étude ZUMA-23 compare chez les DLBCL IPI 4 ou 5, une première cure de chimiothérapie puis la réinjection des CAR-T-cells versus le traitement standard (24).

RÉSUMÉS D'ARTICLES

AVEC 5 ANS DE REcul, L'ÉTUDE ZUMA-1 CONFORTE LE BÉNÉFICE D'AXI-CEL DANS LES DLBCL RÉFRACTAIRES

Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory B-cell lymphoma.

Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-2315.

Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), a été approuvé initialement pour les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute/réfractaire (DLBCL R/R) après ≥2 lignes de traitement (actuellement en accès précoce dès la 2^{ème} ligne sous certaines conditions), sur la base de l'étude princeps ZUMA-1. L'efficacité, la survie, la sécurité et la durabilité de la

réponse d'Axi-cel chez des patients atteints de DLBCL R/R dans le cadre de la phase 2 de ZUMA-1 après 5 ans de suivi, ont été rapportées dans cet article. Le taux de réponse globale évalué par l'investigateur était de 83 % (n = 84 ; IC à 95 %, 74-90) et le taux de réponse complète de 58 % (n = 59). Avec un suivi médian de 63,1 mois

(intervalle : 58,9-68,4), la durée de réponse était en médiane de 60 mois. La survie globale médiane chez les patients traités était de 25,8 mois (IC 95 %, 12,8-NE). Le taux de survie globale à 5 ans était de 42,6 % (IC 95 %, 32,8-51,9 ; figure 2) et de 64 % chez ceux ayant obtenu une rémission complète (RC).

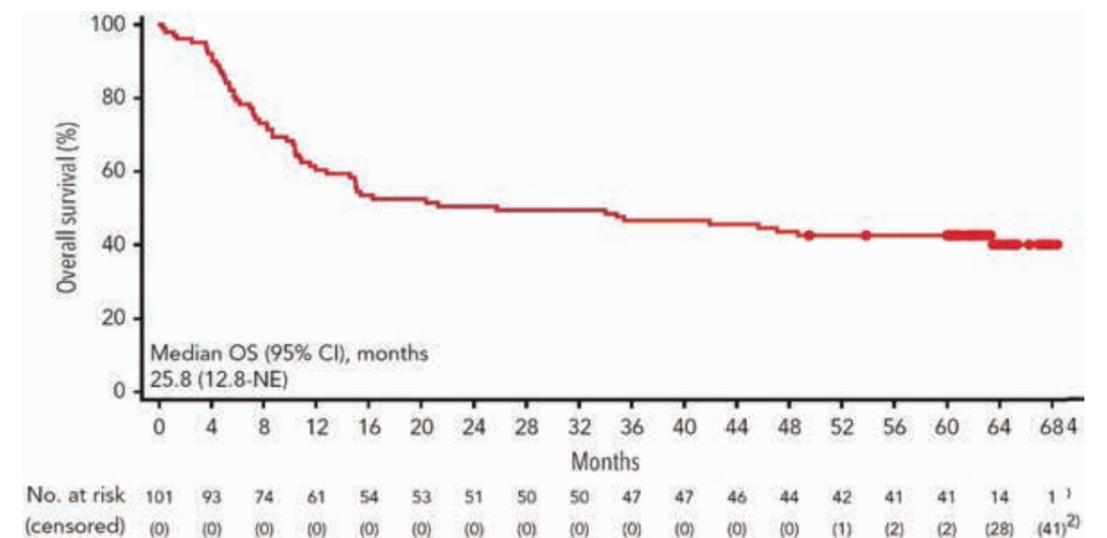


Figure 2 : Survie globale (OS) en fonction du temps (mois)

Des syndromes de relargage cytokiniques (SRC) sont survenus chez 94 patients (93 %), avec des cas de grade ≥ 3 chez 11 patients (11 %). Des événements neurologiques sont survenus chez 65 patients (64 %), avec des événements de grade ≥ 3 chez 30 patients (30 %). Aucun nou-

veau signal de sécurité ni aucune tumeur maligne secondaire n'ont été signalés chez les patients traités par Axi-cel.

Parmi tous les patients ayant reçu un traitement, 59 (58 %) sont décédés (tableau 1), principalement en raison de la progression de la

maladie (n = 45). La plupart des décès sont survenus au cours de la première année suivant la perfusion (n = 40). 4 patients participant à l'étude sont décédés en raison d'un effet indésirable (dont 2 estimés comme reliés à Axi-cel par l'investigateur).

n (%)	N = 101						
	Total	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année >5
Patients décédés	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Cause principale du décès							
Maladie évolutive	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
Effets indésirables†	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Malignité secondaire	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)
Autres‡	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0

†Deux événements n'avaient pas de relation causale (septicémie et embolie pulmonaire), et 2 événements étaient liés à l'axi-cel (lésion cérébrale due à un arrêt cardiaque et syndrome d'activation macrophagique).

‡ Les événements comprenaient une infection (n = 3), un arrêt cardiaque (n = 2), une nocardiose pulmonaire (n = 1), une septicémie (n = 1), des complications d'une allogreffe pour un SMD lié à un traitement antérieur non lié à axi-cel (n = 1) et inconnu (n = 1).

Tableau 1 : Nombres et étiologies des décès par année post-injection

Cette analyse actualisée à 5 ans de la cohorte de phase 2 de ZUMA-1 démontre le maintien de la durabilité de la réponse et de la survie à long terme chez les patients atteints de DLBCL réfractaire, sans nouveaux signaux de sécurité.

Le profil de sécurité d'Axi-cel était similaire aux rapports précédents, et aucun événement grave lié à Axi-cel n'a été observé au-delà de l'analyse à 2 ans. Le profil pharmacocinétique d'Axi-cel suggère, comme les données initiales, que la

réponse à 5 ans semble associée à une expansion précoce des cellules CAR T (figure 3).

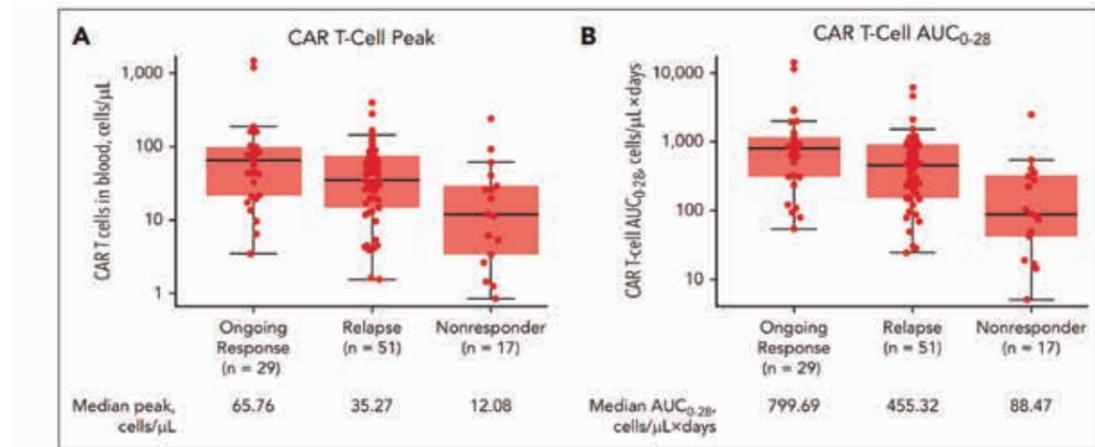


Figure 3. Early CAR T-cell expansion correlated with ongoing response. (A) Peak CAR T-cell levels and (B) AUC between days 0 and 28 among patients who received treatment who had evaluable samples who had an ongoing response after axi-cel infusion, along with those who relapsed after responding and those who did not respond to axi-cel. Ongoing response was defined as responders (CR or PR) who did not have PD or die by the data cutoff date. Four patients did not have evaluable postinfusion samples to allow for determination for CAR T-cell peak or AUC. The median is represented by the horizontal line within each box, and the 25th and the 75th percentiles are represented by the lower and upper borders, respectively, of each box. AUC, area under the curve; PD, progressive disease; PR, partial response.

Figure 3 : Le taux de CAR-T circulants comme corrélé à la réponse obtenue

Ces rémissions durables à long terme apportées par les CAR-T cells dans les DLBCL R/R suggèrent que la thérapie est curative pour un sous-ensemble de patients, en particulier ceux qui obtiennent une RC comme meilleure réponse.

La place des CAR-T pour les lymphomes agressifs remonte à présent progressivement les lignes de

traitement, puisque l'étude randomisée de phase 3 ZUMA-7 a démontré la supériorité d'Axi-cel par rapport au traitement standard (figure 4) en deuxième ligne avec une toxicité tolérable (13). Les taux de RC sont plus élevés en deuxième ligne par rapport à la troisième ligne (78 % contre 58 %), ce qui doit inciter à traiter les patients dans le cadre

de l'accès précoce dès la 2^{ème} ligne (sous réserve d'une maladie réfractaire ou en rechute dans les 12 mois) sans attendre la 2^{ème} rechute. La place d'Axi-cel en 1^{ère} ligne chez les patients de haut risque est en cours d'évaluation dans l'essai randomisé contrôlé ZUMA-23.

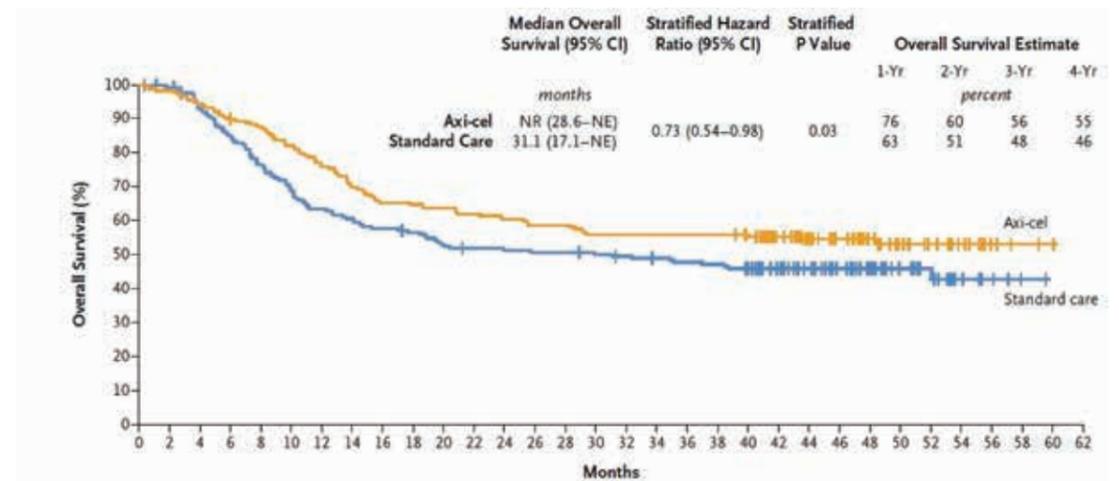


Figure 4 : Bénéfice en termes de survie globale dans ZUMA-7

Références

- Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo LS, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol.* 2017;8:829.
- Allison JP, McIntyre BW, Bloch D. Tumor-specific antigen of murine T-lymphoma defined with monoclonal antibody. *J Immunol Baltim Md* 1950. nov 1982;129(5):2293-300.
- Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* nov 2020;20(11):651-68.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2011;17(13):4550-7.
- Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1989;86(24):10024-8.
- Hwu P, Shafer GE, Treisman J, Schindler DG, Gross G, Cowherd R, et al. Lysis of ovarian cancer cells by human lymphocytes redirected with a chimeric gene composed of an antibody variable region and the Fc receptor gamma chain. *J Exp Med.* 1 juill 1993;178(1):361-6.
- Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* mars 2020;17(3):147-67.
- Feucht J, Sun J, Eyquem J, Ho YJ, Zhao Z, Leibold J, et al. Calibration of CAR activation potential directs alternative T cell fates and therapeutic potency. *Nat Med.* janv 2019;25(1):82-8.
- Tokarew N, Ogonek J, Endres S, von Bergwelt-Baildon M, Kobold S. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer.* janv 2019;120(1):26-37.
- Fu Z, Zhou J, Chen R, Jin Y, Ni T, Qian L, et al. Cluster of differentiation 19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia (Review). *Oncol Lett.* 22 juill 2020;20.
- Dickinson MJ, Barba P, Jäger U, Shah NN, Blaise D, Briones J, et al. A Novel Autologous CAR-T Therapy, YTB323, with Preserved T-cell Stemness Shows Enhanced CAR T-cell Efficacy in Preclinical and Early Clinical Development. *Cancer Discov.* 6 sept 2023;13(9):1982-97.
- Erdoğan E, Yalçın K, Hemsşinlioğlu C, Sezgin A, Seyis U, Kançağı DD, et al. Preliminary Report of the Academic CAR-T (ISIKOK-19) Cell Clinical Trial in Turkey: Characterization of Product and Outcomes of Clinical Application. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol.* 25 août 2022;39(3):206-10.
- Dimitri A, Herbst F, Fraietta JA. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing. *Mol Cancer.* 18 mars 2022;21(1):78.
- Huang L, Li J, Yang J, Zhang X, Zhang M, He J, et al. Safety and Efficacy of Humanized Versus Murinized CD19 and CD22 CAR T-Cell Cocktail Therapy for Refractory/Relapsed B-Cell Lymphoma. *Cells.* 16 déc 2022;11(24):4085.
- Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1145-54.
- Straathof KC, Pulè MA, Yotnda P, Dotti G, Vanin EF, Brenner MK, et al. An inducible caspase 9 safety switch for T-cell therapy. *Blood.* 1 juin 2005;105(11):4247-54.
- Juillerat A, Tkach D, Busser BW, Temburni S, Valton J, Duclert A, et al. Modulation of chimeric antigen receptor surface expression by a small molecule switch. *BMC Biotechnol.* 3 juill 2019;19(1):44.
- Introna M, Barbui AM, Bambiacioni F, Casati C, Gaipa G, Borleri G, et al. Genetic Modification of Human T Cells with CD20: A Strategy to Purify and Lyse Transduced Cells with Anti-CD20 Antibodies. *Hum Gene Ther.* mars 2000;11(4):611-20.
- Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatumumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2020;38(2):155-65.
- Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* juill 2020;7(7):e511-22.
- Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 juin 2021;22(6):790-800.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucl as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):640-54.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 déc 2017;377(26):2531-44.
- Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucl in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 13 juill 2023;389(2):148-57.
- Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucl or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):629-39.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucl for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl.* 19 sept 2020;396(10254):839-52.
- Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucl as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* août 2022;23(8):1066-77.
- Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 4 janv 2017;25(1):285-95.
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):45-56.
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason JE, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucl in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood.* 27 oct 2023;blood.2023020854.
- Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO, et al. Axicabtagene ciloleucl as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. *Nat Med.* avr 2022;28(4):735-42.
- Bachy E, Le Guillou S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucl and axicabtagene ciloleucl CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* oct 2022;28(10):2145-54.
- Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Publisher Correction: Axicabtagene ciloleucl as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med.* oct 2023;29(10):2665.

RÉSUMÉS D'ARTICLES

CAR-T CELLS ET MICROENVIRONNEMENT TUMORAL : L'IMPORTANCE DU DIALOGUE



Tristan ROBERT-VAN HOUTTEGHEM

Interne en Hématologie
Hôpital Lyon Sud

La prévention des rechutes passe notamment par une meilleure compréhension des mécanismes d'échappement tumoral suivant l'injection des CAR T. Des études ont mis en évidence que seuls deux tiers de l'apoptose tumorale est secondaire à une cytotoxicité directe médiée par les cellules CAR³. Ceci est particulièrement observé pour les CAR-T4+ avec lesquels l'apoptose par action cytolytique directe ne concerne que 20 % de l'apoptose globale dans un modèle murin. Ceci met en évidence une part non négligeable de cytotoxicité indirecte par intervention du microenvironnement tumoral (TME)⁴, du moins chez la souris.

Le TME médullaire se modifie au cours du traitement par CAR-T, avec une augmentation du nombre de cellules dendritiques, de monocytes, de lymphocytes NK, et de lymphocytes T endogènes. Cette observa-

Le traitement par CAR-T Cells représente une avancée majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes notamment les CAR-T anti-CD-19 qui permettent des taux de réponses importants de lymphomes B déjà lourdement traités¹. Leur efficacité est aussi remarquable dans le traitement lymphomes B en rechute précoce ou réfractaire². Cependant, un peu plus de la moitié des patients auront perdu cette réponse au bout de 4 ans.

tion est particulièrement marquée lors du traitement par CAR-T4+4. Ces changements sont également qualitatifs avec une surexpression de gènes impliqués dans la présentation antigénique par les cellules de l'immunité innée. L'immunité adaptative est ainsi stimulée ce qui se traduit par une augmentation de la concentration intracellulaire lymphocytaire de granzyme B, et de l'expression du CMH de classe II des monocytes.

L'analyse transcriptomique des cellules du TME après traitement par CAR-T Cells a permis d'identifier une signature interféron (IFN), ce qui témoigne de son action dans cet environnement. À l'aide de CAR-T incapables de produire de l'IFN- γ , les auteurs ont démontré le rôle clé de cette protéine avec une perte des modifications du TME médullaires lors d'un traitement par CAR-T IFN γ -/. De plus, la cytotoxicité des

CAR-T8+ IFN γ -/- est réduite de moitié, comme observé en imagerie intravitale (figure 1).

Par la suite, les auteurs ont tenu à identifier comment le TME répondait à cette stimulation. Les manipulations, toujours dans un modèle murin, se sont concentrées sur l'interleukine-12 (IL-12), connue pour son interaction positive avec l'IFN γ et son rôle dans l'activation de la cytotoxicité lymphocytaire⁵. Cette expérience met en lumière le dialogue suspecté : en l'absence de traitement, l'IL-12 est retrouvée à un taux faible. Le traitement par CAR-T Cell augmente la quantité d'IL-12, mais uniquement si les CAR sont capables de produire de l'IFN- γ et le TME de produire de l'IL-12. Dans le modèle murin en l'absence d'une des deux parties, le taux des deux protéines reste faible.

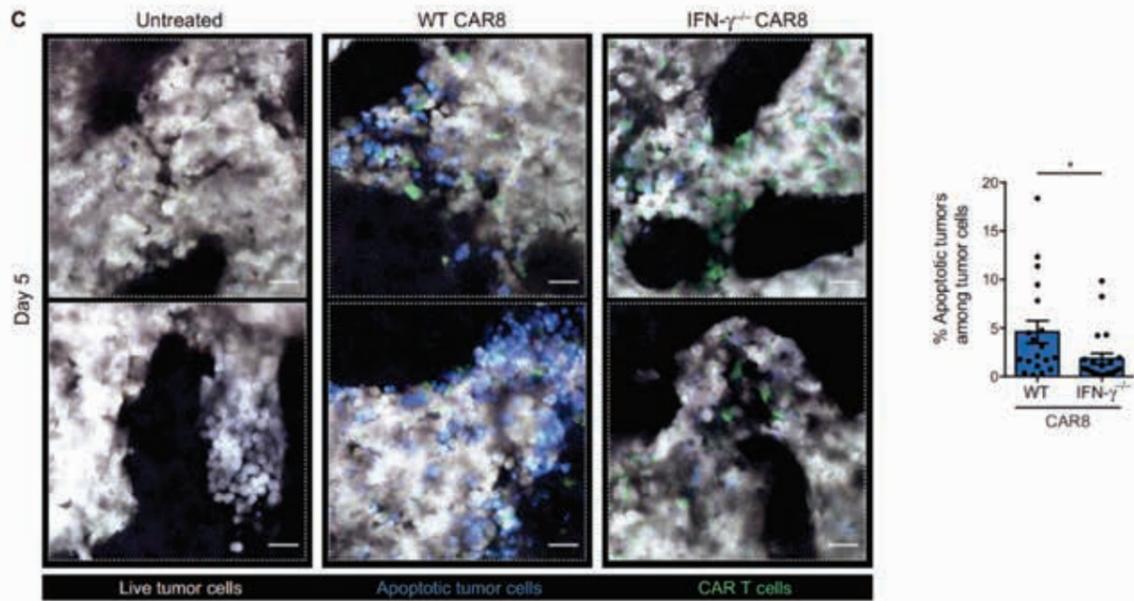


Figure 1 Imagerie intravital de la moelle osseuse de souris non traitées, traitées par CAR-T8+ « sauvages », et par CAR-T8+ déficients en IFN γ . On observe une augmentation du nombre de cellules CAR en cas l'absence de production d'interféron, mais une diminution de la cytotoxicité, avec réduction significative de l'apoptose tumorale.

Enfin cette étude met en évidence le rôle de l'IL-12 dans la restauration de la cytotoxicité des CAR-T8+. Des souris ont été traitées par CAR-T incapables de produire de l'interféron gamma ce qui mène à une diminution de leur concentration intracellulaire en granzyme B. Un nouveau prélèvement a été réalisé après l'injection intra-péritonéale d'IL-12 durant 3 jours : cette manipulation entraîne une élévation majeure du taux de granzyme B des CAR, reflet d'une cytotoxicité restaurée.

Pour conclure, le traitement par CAR-T Cells permet le recrutement et l'activation de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral, grâce à la production d'IFN- γ par les cellules CAR. Le TME produit à son tour de l'IL-12, nécessaire à la cytotoxicité des lymphocytes modifiés. Le dialogue se poursuit grâce à une boucle d'amplification entre l'interféron et l'interleukine. Ces interactions reposent sur la présence de CAR-T4+ et CAR-T8+ ayant chacun un rôle propre, et l'absence

d'une des deux populations dans le modèle murin diminue la capacité à éradiquer les tumeurs greffées et la survie. Sous réserve de la transposabilité de ces résultats chez l'homme, la connaissance de ces mécanismes ouvre la voie à la découverte de traitements permettant de restaurer l'activité anti tumorale du CAR-T ou du microenvironnement si l'échappement de réponse aux CAR-T est dû, au moins en partie, à une rupture de l'interaction microenvironnement/CAR-T.

Références

1. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26)
2. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2023 ;389(2)
3. Cazaux M, Grandjean CL, Lemaître F, Garcia Z, Beck RJ, Milo I, et al. Single-cell imaging of CAR T cell activity in vivo reveals extensive functional and anatomical heterogeneity. *J Exp Med.* 2019;216(5)
4. Boulch M, Cazaux M, Loe-Mie Y, Thibaut R, Corre B, Lemaître F, et al. A cross-talk between CAR T cell subsets and the tumor microenvironment is essential for sustained cytotoxic activity. *Sci Immunol.* 2021;6(57)
5. Rubinstein MP, Su EW, Suriano S, Cloud CA, Andrijaskaite K, Kesarwani P, et al. Interleukin-12 enhances the function and anti-tumor activity in murine and human CD8+ T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(5)

Tristan ROBERT-VAN HOUTTEGHEM
E-mail : tristan.robert.van@gmail.com
Tél.: 07 60 85 51 54
Adresse : 10 Rue Saint Nestor 69 008 LYON

RÉSUMÉ D'ARTICLES

L'EPCORITAMAB

UN NOUVEL ANTICORPS DANS LE LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES



Juliette WENCEL

Interne en Hématologie
AP-HP

Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial

L'Epcoritamab, un nouvel anticorps bispécifique CD3xCD20 administré par voie sous-cutanée dans le lymphome B diffus à grandes cellules : une cohorte d'expansion dans un essai de phase I/II

Justificatifs et objectifs de l'étude

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) réfractaire ou en rechute représente toujours un défi thérapeutique à l'heure actuelle du fait d'un faible taux de réponse aux traitements et d'une survie médiane courte malgré le traitement par CAR-T cells. À l'heure actuelle l'inéligibilité aux CAR-T, leur temps de conception et d'acheminement peuvent constituer des obstacles au traitement de ces patients et le développement de nouvelles approches est nécessaire en cas d'échec ou en alternative à ce traitement.

Nous rapportons ici une étude de phase I/II portant sur l'efficacité de l'Epcoritamab un anticorps bispéci-

cifique anti-CD3 et anti-CD20 dans la prise en charge de patients présentant un lymphome B de haut grade en rechute ou réfractaire. Cet essai multi-centrique comprend 157 patients présentant un lymphome B de haut grade en rechute ou réfractaire de type LBDGC (139 patients), lymphome B non spécifié (9 patients), lymphome primitif du médiastin (4 patients), lymphome folliculaire de grade 3B (5 patients) ayant reçu un minimum de 2 lignes de traitement dont une immuno-chimiothérapie contenant un anti CD20 et un échec ou une inéligibilité à l'autogreffe. Des patients traités préalablement par CAR-T cells ont été inclus dans cette étude. Les patients ont été traités par

Epcoritamab administré par voie SC à dose croissante (0.16mg à J1, 0.8mg à J8, puis une pleine dose de 48mg à J15). Le rythme d'injection était d'une fois par semaine les 3 premiers cycles, puis tous les 15 jours pour les cycles 4 à 9, puis une fois par mois à partir du cycle 10.

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse globale (selon les critères d'imagerie de Lugano). Les critères de jugement secondaires étaient : la durée de réponse, le taux de rémission complète (RC), la durée de la RC, la survie sans progression (PFS), le temps d'obtention d'une réponse, la survie globale (OS).

Caractéristiques de la cohorte et résultats

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'essai était de 64 ans, 97 % des patients présentaient un PS \leq 1, la durée médiane de suivi était de 10,7 mois pendant lesquels les patients avaient reçu en médiane 5 cycles de traitements soit 15 injections d'Epcoritamab.

Le taux de réponse globale était de 63,1 %, dont 38,9 % de réponse com-

plète. Pour le sous-groupe des patients atteints de LBDGC, la durée médiane de réponse est de 12 mois et elle est non atteinte chez les patients en réponse complète. Les bénéfices de l'Epcoritamab en réponse globale sont retrouvés dans les différents sous-groupes d'intérêt notamment les patients réfractaires primaires (55,2 % de réponse globale dont 30,2 % de RC) et également les

patients ayant été exposés aux CAR T-cells (54,1 % de réponse globale, dont 34,4 % de RC). Des analyses de MRD ont été réalisées à partir de l'ADN tumoral circulant qui a été mesuré chez 107 patients, 49 d'entre eux ont présenté une MRD indétectable et 78,7 % d'entre eux étaient encore en MRD indétectable à 6 mois.

En ce qui concerne la tolérance de l'Epcoritamab, la plupart des événements indésirables sont survenus dans les 12 premières semaines de traitement. Près de la moitié des patients ont présenté un SRC (78 patients, 49,7 %), avec une majorité de grade 1 ils ont été résolus dans 98,7 % dans un temps médian de 48h, du Tocilizumab a été administré pour 22 patients (28,2 % des cas) et des corticoïdes chez 16 patients (20,5 %). Le SRC est le plus fréquem-

ment survenu après la 1^{ère} dose pleine d'Epcoritamab. Un syndrome de neurotoxicité lié aux immunothérapies est survenu chez 10 patients (6,4 %) dont 70 % de grade 1, 20% cas de grade 2 et un cas mortel. Les effets secondaires suivants ont conduit à l'arrêt de l'Epcoritamab chez 3 patients : aggravation d'un syndrome de Clippers (encéphalomyélite), un SRC, une neurotoxicité liée aux immunothérapies. Au total un arrêt du traitement a été rapporté

pour 108 patients (67,5 % de la cohorte) en raison de progression chez 83 patients (52,9 %), d'effets indésirables pour 11 d'entre eux (7,0 %), 7 patients (4,5 %) pour une décision d'allogreffe. En prévention d'un SRC, les patients recevaient systématiquement une prémédication par prednisolone 100 mg, Diphenhydramine (un antihistaminique) et du Paracétamol. En cas de SRC de grade 2 ou plus, les patients étaient traités par corticothérapie pour une durée de 4 jours.

Réponse au traitement par Epcoritamab	Nombre et pourcentage de patients
Réponse globale	99 (63,1 %)
Réponse complète	61 (38,9 %)
Réponse partielle	38 (24,2 %)
Stabilité de la maladie*	5 (3,2 %)
Progression de la maladie	37 (23,6 %)
Réponse non évaluable	16 (10,2 %)
Durée de réponse médiane	12,0 mois
Survie médiane sans progression	4,4 mois
Survie globale médiane	Non atteinte
Temps médian à l'obtention d'une réponse	1,4 mois

Effets indésirables principaux du traitement par Epcoritamab	Nombre et pourcentage de patients tout grade	Nombre et pourcentage de patient de grade ≥3
Tout effet indésirable	156 (99,4 %)	96 (61,1 %)
Effets indésirable grave liés au traitement	55 (35,0 %)	
Effets indésirables conduisant à la suspension du traitement	12 (7,6 %)	11 (7,0 %)
Toxicité spécifique aux immunothérapies		
Syndrome de relargage cytokinique	78 (49,7 %)	4 (2,5 %)
Syndrome de neurotoxicité lié au traitement	10 (6,4 %)	1 (0,6 %)
Syndrome de lyse tumorale	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)
Toxicité hématologique		
Neutropénie	34 (21,7 %)	23 (14,6 %)
Anémie	28 (17,8 %)	16 (10,2 %)
Thrombopénie	21 (13,4 %)	9 (5,7 %)

Conclusion et perspectives

En conclusion le traitement par Epcoritamab dans le lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire permet l'obtention d'une réponse pour la majorité des patients (quel que soit l'âge, les différentes lignes de traitements, réfractaire primaire, exposition préalable aux CAR T-cells).

Les CAR T-cells ont montré de meilleurs résultats dans les études de phases précoces, mais l'Epcoritamab se positionne comme une option intéressante chez des patients non éligibles aux CAR T-cells ou qui ne peuvent pas en bénéficier en raison du délai de manufacture ou encore pour ceux qui ont déjà reçu

un traitement par CAR-T cells. Cette étude a conduit à l'obtention d'une AMM dans l'indication du lymphome B diffus réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement pour les patients inéligibles ou en échec aux CAR-T cells.



Nouveau | Après au moins 2 lignes de traitement systémique

Pour vos patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute¹

COLUMVI® en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.¹

Place dans la stratégie thérapeutique :² COLUMVI® (glofitamab) constitue une alternative thérapeutique en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitements et en échec ou inéligibles aux traitements à base de cellules CAR-T.

Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles et de l'absence de données comparatives aux médicaments à base de cellules CAR-T actuellement recommandés en 3^{ème} ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), COLUMVI® (glofitamab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique qui sont éligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T.

AMM conditionnelle obtenue le 07/07/2023. Demande d'agrément aux collectivités en cours d'évaluation. Non agréé aux collectivités et non remboursable au titre de l'AMM à la date du 02/02/2024.

Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'accès précoce accordé par la HAS le 13/07/2023 pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique et qui sont inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec des médicaments à base de cellules CART.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Médicament réservé à un usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialités en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68364042> ou flashez ce QR code.

Les mentions légales de COLUMVI® sont également disponibles sur columvi.roche.fr

1. Résumé des Caractéristiques du Produit COLUMVI®.
2. Avis de la Commission de Transparence du 20 décembre 2023.

MISE À JOUR DU LIVRET DES URGENCES GESTION DE LA NEUTROPÉNIE



Avec l'aide de Christine Robin et Adrien Contejean

Pierre-Édouard DEBUREAUX
Hématologue à l'AP-HP

NEUTROPÉNIE

Étiologies d'une neutropénie isolée

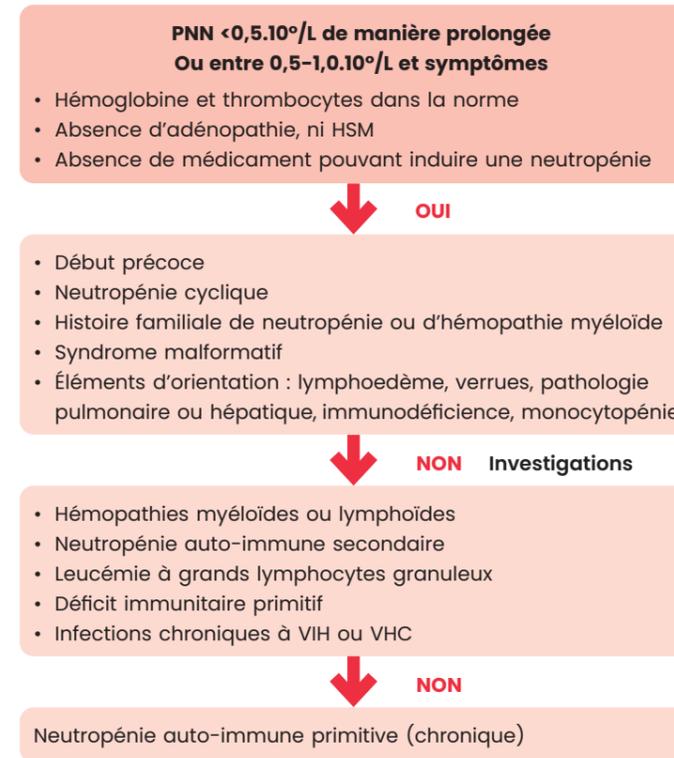
- **Acquises** : Médicamenteuse (post chimiothérapie ou thérapies ciblées) de mécanisme toxique ou immuno-allergique (potentiellement tous les médicaments, les principaux étant listés dans le tableau 1), infections virales, auto-immune primitive ou secondaire (Gougerot Sjogren > Lupus).
- **Congénitale** : Ethnique par excès de margination (africains, le plus souvent > 0,5 G/L), neutropénies congénitales* +/- associées à un syndrome malformatif ou pathologie métabolique.

Une neutropénie dont l'étiologie n'est pas évidente à l'anamnèse impose un frottis sanguin et toute autre anomalie de la NFS (en particulier la présence de cellules anormales circulantes) impose la réalisation d'un myélogramme à la recherche d'une hémopathie maligne. En cas de suspicion d'hypothèse médicamenteuse, arrêt de tous les médicaments pouvant être incriminés et non indispensables. L'indication du G-CSF est fonction de la sévérité clinique et de l'étiologie.

Tableau 1. Listes des principaux médicaments et toxiques pourvoyeurs de neutropénie

Cotrimoxazole	Sulfadoxine	Linezolide	Ribavirine
Interféron	Boceprevir	Telaprevir	Indométacine
Phénylbutazone	Naproxen	Diclofenac	Piroxicam
Sulfasalazine	Pénicilline	Anti-TNF	Colchicine
Leflunomide	Mesalazine	Phénytoïne	Carbamazépine
Antithyroïdien de synthèse	Phénothiazine	Dosulepine	Chlorpropamide
Tolbutamide	Chloroquine	Mebendazole	Thiazidique
Allopurinol	Mycophenolate mofetil	Azathioprine	Purinethol
Ecstasy	NMDA	Cocaïne	Héroïne
Organochlorés	Organophosphorés	Pentachlorophenol	DDT
Carbamate	Benzène	Sels d'or	

*Donadieu et al. Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis and natural history. British Journal Haematology 2017



NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Attention : Il faut se référer en priorité aux procédures du service concerné qui sont adaptées à l'écologie locale. Ce livret donne les grandes lignes générales de la prise en charge de la neutropénie fébrile mais ne se substitue pas aux recommandations locales.

Définition : PNN < 0.5 G/L ou leucocytes < 1 G/L ou attendu dans les 48 heures, associé à une température ≥ 38,3°C ou > 38°C (2 fois à 1h d'intervalle minimum sur une période de 24h).

Risque infectieux majoré et différent en fonction de durée et profondeur de neutropénie : < 0,1 G/L et supérieur à 7 jours.

Après 7 à 10 jours de neutropénie profonde, apparaît, en plus du risque bactérien, le risque fongique.

1. Évaluation du patient

Durée prévisible d'aplasie et maladie de fond

- **Risque faible** (neutropénie prévisible < 7 jours) : chimiothérapies dans le cadre de tumeurs solides, lymphome ou myélome.
- **Risque élevé** (neutropénie prévisible > 7-10 jours) : induction et consolidation de leucémie aiguë, aplasie médullaire idiopathique, allogreffe de moelle

NB : L'autogreffe et l'aplasie post réinjection de CAR T cell sont une situation intermédiaire (élevé pour les bactéries mais faible pour les infections fongiques) mais la prise en charge de la neutropénie fébrile nécessite un traitement antibiotique IV. Après CAR T cell, il peut arriver une neutropénie secondaire (après sortie d'aplasie) qui peut être prolongée et être à risque d'IFI.



Évaluation clinique

Elle est systématique pour tous les patients ayant une aplasie fébrile.

- **Recherche des signes de gravité** : signes de choc, insuffisance respiratoire aiguë, troubles neurologiques (qSOFA).
- **Foyer infectieux patent** : infection sur voie centrale, cellulite extensive (**Penser à la cellulite périnéale**), douleurs abdominales, diarrhées, mucite, signes de pneumopathie.
- **Terrain** : âge, BPCO, pathologie cardiaque, traitement immunosuppresseur, VIH.
- **Antécédents microbiologiques** : infection documentée, colonisation connue par BMR/BHR, antécédents d'antibiothérapie dans les 3 mois.
- Retour de voyage dans une zone d'endémie de BMR.
- Prise d'antibioprophylaxie bactérienne ou fongique +++.

→ Évaluations paracliniques minimales

- SANS retarder le début de l'antibiothérapie qui doit être débutée le plus rapidement possible.
- Bactériologique : hémocultures sur voie centrale (prélever chaque lumière) et sang périphérique (au moins 2 paires avec 10 mL par flacon).
- NFS, iono, urée créatininémie, bilan hépatique.
- Radio de thorax.
- TDM thoracique si signes respiratoires.

Ce bilan est à compléter en fonction de l'état clinique du malade (GdS, lactate, hémostase), le terrain (Ag galactomanane) et d'éventuels points d'appel (diarrhées : coproculture, recherche de clostridium difficile, ECBC si toux productive, ECU si signes fonctionnels urinaires).

Le score pronostique (CISNE qui est plus spécifique que le score MASCC) permet d'individualiser les patients à hospitaliser et ceux pouvant bénéficier d'une prise en charge ambulatoire (après évaluation clinique médicale) (Carmona-Bayonas JCO 2015 et Moon PlosOne 2018).

Items	Points
ECOG ≥2	2
ATCD Syndrome obstructif	1
ATCD cardiovasculaire	1
Mucite grade ≥2	1
Monocytes <200/mm ³	1
Hyperglycémie induite par le stress	2

Score 0 : CISNE I : risque faible

Score 1-2 : CISNE II : risque intermédiaire

Score ≥3 : CISNE III risque élevé

2. Aplasie fébrile de faible risque

Aplasia prévisible de courte durée, chez un patient compliant, non isolé et pouvant aller à l'hôpital rapidement, sans comorbidité, ne présentant ni signe de gravité, ni foyer infectieux patent, ni d'antécédent de colonisation ou d'infection à BMR.

Traitement ambulatoire possible (selon les procédures du service)

Bi-antibiothérapie per os à débiter en urgence après évaluation clinique du patient. La prise en charge ambulatoire est toujours précédée d'une évaluation de l'éligibilité à ce type de prise en charge et nécessite un examen clinique préalable et des prélèvements microbiologiques (hémocultures).

→ Amoxicilline + Ac. clavulanique et ciprofloxacine.

Allergie b-lactamines : Hospitalisation et antibiothérapie par Aztréonam + Vancomycine (autre option existante à discuter avec le référent antibiotique de votre service).

Pas de traitement antifongique empirique.

Surveillance clinique : Température matin et soir et réévaluation obligatoire à 48h suivant l'initiation et NFS au moins 2x/semaine jusqu'à sortie d'aplasie.

Toute antibiothérapie doit être réévaluée à 48-72h et cette réévaluation doit être tracée dans le dossier.

Évolution

Favorable

Poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie et apyrexie (en cas de documentation le traitement sera adapté au site de l'infection et au germe).

Défavorable (nécessite une hospitalisation)

- Gravité clinique.
- Persistance de la fièvre > 48h.
- Documentation d'une infection : abcès, pneumopathie, VVC nécessitant une prise en charge spécifique
- Documentation à un germe résistant à l'antibiothérapie initiale.
- Intolérance alimentaire (1/3 des patients) : vomissement, mucite.

Traitement ambulatoire impossible

Un traitement IV est débuté en urgence après évaluation clinique et prélèvements bactériologiques sans en attendre les résultats. L'antibiothérapie doit prendre en compte les ATCD bactériologiques

du patient. En l'absence d'ATCD bactériologique, de point d'appel clinique et de signes de gravité, et de contexte épidémiologique particulier du centre, une antibiothérapie par Cefotaxime seule peut être

Cas particulier

Patient sous prophylaxie par fluoroquinolones au domicile. Toute fièvre apparue sous fluoroquinolones impose une hospitalisation, un bilan exhaustif et un traitement antibiotique large spectre IV.

débutée. Sinon, l'antibiothérapie est la même que pour les aplasies de haut risque.

En cas d'échec du traitement ambulatoire à 72h

L'antibiothérapie initiale est la même que celle des aplasies de haut risque.

3. Aplasie fébrile de haut risque

Hospitalisation systématique. Pas de scanner systématique.

Fièvre isolée sans signe de gravité

Le choix est fonction de l'écologie locale, de l'utilisation récente de bêtalactamine, des antécédents infectieux et des colonisations connues et de la notion de voyage en zone de forte prévalence de BMR :

- Pas d'antécédent bactériologique : Monothérapie visant le pyocyanique par bêta-lactamine seule parmi piperacilline + tazobactam ou céfépime. La ceftazidime est également proposée mais à éviter au vu de sa faible activité sur les bactéries gram+. Il est également autorisé les carbapénèmes (Méropénème à privilégier ou Imipénem) à réserver en cas de forte incidence de BLSE ou d'antécédent d'infection ou de colonisation à BLSE.

- Allergie grave aux bêta-lactamines : Aztreonam + Vancomycine.

- En cas d'ATCD d'infection ou de colonisation à une BMR, la prise en charge d'une future neutropénie fébrile doit être anticipée et le choix de l'antibiothérapie empirique doit être discuté en amont avec le référent infectiologie.

- Carbapénémases, Pseudomonas ou Acinetobacter R aux β-lactamines : Discuter avec le référent antibiotique.

- S. maltophilia : cotrimoxazole + β-lactamine +/- moxifloxacine.

- Les Bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendant, il faut privilégier les administrations prolongées ou continues (cf. tableau). Sur les données actuelles de la littérature, la réalisation de perfusions courtes (30 min à 1h) ne doit plus être réalisée et doit être remplacée par des administrations prolongées (4h) ou continues.

Quand ajouter un aminoside ?

- Recommandé en cas de signes de gravité clinique ou forte suspicion d'infection à un BGN résistant (épidémiologie locale, antécédents ou utilisation dans le

dernier mois d'un carbapénème) y compris le *Pseudomonas aeruginosa*.

- Non recommandé : persistance d'une fièvre bien tolérée

- Lequel ? Plutôt l'amikacine en 1^{ère} intention (moindre résistance des BGN). Surveillance de la résiduelle pour éviter la néphrotoxicité en cas de d'administrations répétées.

Quand rajouter un anti Cocci Gram positif ?

- Recommandé : signes de gravité clinique, colonisation à SARM connue, point d'appel infectieux cutané ou suspicion d'infection de la VVC, mucite grade 4.
 - Non recommandé : fièvre sans point d'appel, **persistance de la fièvre sans point d'appel ni gravité**.
- Glycopeptide avec la vancomycine en tête de file. **Éviter la Teicoplanine en raison des mauvaises**

CMI des staphylocoques et entérocoques et des difficultés à obtenir des concentrations satisfaisantes.

Surveillance des glycopeptides par dosage résiduel (fluctuations interindividuelles).

Si allergie aux glycopeptides (red man syndrome, thrombopénie), CMI élevée du staphylocoque > 1 mg/L aux glycopeptides ou d'insuffisance rénale aiguë : Daptomycine (pas de diffusion pulmonaire car inactivation par le surfactant).

Remarque : La restriction d'utilisation empirique des glycopeptides vise à prévenir l'émergence d'entérocoque vancoR et la néphrotoxicité car il n'y a pas de bénéfice clinique à leur utilisation de façon systématique.



Quand couvrir les anaérobies ?

- Point d'appel digestif, génital, pneumopathies excavées.
- β-lactamine avec couverture anaérobie (avec inhibiteur de bêta-lactamase ou -pénème) ou ajout métronidazole/ornidazole.

Quand débiter un traitement anti-herpétique ?

- Lésions vésiculeuses : traitement par aciclovir 5 mg/kg toutes les 8h (adapté à la fonction rénale).

Suspicion d'infection de voie veineuse centrale : Se référer à l'item spécifique.

Que faire si persistance de la fièvre après 48-72 h d'antibiothérapie à la bonne dose ?

Recherche des signes de gravité ou d'aggravation clinique, répéter les prélèvements bactériologiques. Recherche des arguments pour une infection fongique ou virale. TDM

TAP-sinus à 72-96h pour recherche de foyer infectieux profond. Pas de point d'appel, pas de signe de gravité : poursuite de l'antibiothérapie, pas d'escalade.

Signes de gravité : Changement d'antibiothérapie (-pénèmes) + amikacine +/- vancomycine selon critère ci-dessus.

Réapparition de la fièvre sous β-lactamines (selon protocole de service)

Recherche des signes de gravité ou d'aggravation clinique, répéter les prélèvements bactériologiques, recherche des arguments pour une infection virale ou fongique. TDM selon point d'appel clinique (thoracique pour pulmonaire, sinus pour sinusite, ...).

Pas de point d'appel, pas de signe de gravité : - Pas de Changement de la β-lactamine.

Si signe de gravité : Carbapénèmes et Amikacine. Vancomycine selon critères ci-dessus.

LA FIÈVRE NUE N'EST PAS UN CRITÈRE D'ESCALADE DE L'ANTIBIOTHERAPIE.

Quand arrêter l'antibiothérapie ?

Des stratégies d'arrêt précoce des antibiotiques durant l'aplasie sont proposées (dépendant des protocoles de votre service) : Après 72h de

traitement dont 48h d'apyrexie sans foyer ni documentation dans les situations de fièvre d'origine indéterminée (sans signe de gravité initiale

ou de traitement par fortes doses de corticoïdes). Sinon le traitement sera adapté selon les foyers cliniques et la documentation microbiologique.

Réapparition de la fièvre après arrêt des β-lactamines et toujours dans la même période de neutropénie (selon protocole de service)

Reprise d'une ATB large spectre.

Références

- D Averbuch, et al., on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Haematologica 2013; 98 (12): 1826-35.
- Averbuch et al. Haematologica 2013 ; 98 : 1826-1835
- Averbuch et al. Haematologica 2013 ; 98 : 1836-1847
- Site de l'ECIL pour les dernières recommandations : <http://www.ecil-leukaemia.com/index.php>
- Taplitz et al. JCO 2018 ; 36:1443-1453
- Carmona-Bayonas et al. Prediction of Serious Complications in Patients With Seemingly Stable Febrile Neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a Prospective Cohort of Patients From the FINITE Study Journal of Clinical Oncology 2015 33:5, 465-471

4. Gestion des antifongiques chez les patients à haut risque (selon protocole du service)

Il existe 4 stratégies de prise en charge des infections fongiques invasives (IFI) : la prophylaxie, la stratégie empirique, la stratégie préemptive et curative. Le choix de ces différentes stratégies est fonction des centres.

- La prophylaxie consiste à traiter tous les patients à risque.
- La stratégie empirique consiste à traiter les patients ayant une fièvre persistant après 4 jours d'antibiotiques ou réapparaissant sous antibiotiques.

- La stratégie préemptive consiste à traiter sur la base de la positivité d'un marqueur considéré comme étant un marqueur se positivant précocement ou avant l'infection (ex le galactomannane).
- La stratégie curative : on traite les infections fongiques diagnostiquées.

Certains signes cliniques doivent faire rechercher en urgence une IFI : atteinte pulmonaire, ORL, papulose disséminée. En cas de signes nécrotiques, il faut rechercher en urgence une mucormycose.

En hématologie, la prophylaxie par posaconazole est indiquée pour les inductions de LAM, au décours d'une allogreffe à haut risque fongique (ATCD d'infection fongique, conditionnement myélo-ablatif, ...) et chez les patients ayant une GVH traitée par corticoïde à forte dose (> 0,5 mg/kg/j).



Patients sans prophylaxie antifongique, débiter les antifongiques

Stratégie empirique : Antifongique débuté en cas d'échec de l'antibiothérapie à J4.

→ Amphotéricine B liposomale ou Caspofungine.

sinusien. D'autres marqueurs indirects existent (B-D glucane et PCR aspergillaire) qui n'ont pas fait l'objet de publications solides pour les recommander dans cette stratégie.

Stratégie préemptive : Antifongique débuté si galactomannane (Ag aspergillaire) avec OD>0.5 ou si apparition d'un foyer pulmonaire ou

Amphotéricine B liposomale ou Caspofungine (moins adapté à une infection pulmonaire au vu d'une moins bonne couverture de l'aspergillose).

Patients sous prophylaxie par posaconazole

Pas de changement d'antifongique sans une forte suspicion ou une documentation d'infection fongique invasive (images scannographiques évoquant une aspergillose, éruption cutanée évocatrice, ...).

Vérifier le dosage des azolés régulièrement. Pas de validation des marqueurs indirects (B-d-glucane ou galactomannane/Ag Aspergillaire) dans ce contexte.

En cas de survenue d'une aspergillose invasive sous prophylaxie par posaconazole, la première ligne de traitement sera l'Amphotéricine B liposomale.

Tableau 2. Posologies des antibiotiques usuelles en hématologie (Liste non exhaustive). Les antibiotiques sont tous dosables ! En cas de doute ou de situation complexe, ne pas hésiter à doser les antibiotiques (résiduelle ou concentration à l'équilibre à 24h pour les Bêta-lactamine, les glycopeptides ou au pic à 30 minutes de la fin de la perfusion pour les aminosides) et de faire appel au référent ATB.

DCI	Posologie	Remarques
Anti-bactériens		
Amox. + Ac. Clavulanique	1gr x3/j PO	50-100 mg/kg d'Amox pour une bactériémie
Ciprofloxacine	500mg x2/j PO	750 mg x2/jour PO pour NF faible risque et pour une infection documentée pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Clindamycine	600mg x3/j PO	
Piperacilline + Tazobactam	4gr x4/j en perfusion prolongée (4h) ou continue (12 à 16g sur 24h) après dose de charge de 4gr sur 30 min	

Céfépime	2gr x3/j en perfusion prolongée (4h) ou continue après dose de charge de 2gr sur 30 min	Pas de couverture anaérobie
Ceftazidime	2gr x3/j en perfusion prolongée de 4h ou 6gr/24h IVSE après dose de charge de 2 gr	Pas de couverture Gram+ et anaérobies
Méropénème	2gr x3/j en perfusion prolongée de 3 à 8h (faire une dose de charge en cas de perfusion continue)	
Imipénème	500mg x4/j à 1gr x4/j IVL	Hallucinations, convulsions
Vancomycine	Discontinue (VVP) : dose de charge de 30 mg/kg sur 2h puis dose d'entretien 30mg/kg/j en 2-4 administrations IVL sur 1h Continue (VVC) : dose de charge de 25 mg/kg en 2h) puis 30-40 mg/kg/j IVSE	Insuffisance rénale, toxicité cutanée Résiduelle entre 20 et 25 mg/L, objectif AUC/CMI entre 400 et 600
Teicoplanine (à éviter en Hématologie+++)	Dose de charge 12 mg/kg/12H IVL pendant 5 doses puis entretien : 12 mg/kg/j/j IVL	Insuffisance rénale Eviter au cours de l'aplasie fébrile : CMI des staphylocoques coagulase négative et des entérocoques élevées Difficulté à obtenir des résiduelles entre 20 et 30 mg/L
Daptomycine	10 (8 à 12) mg/kg/j IV sur 30 min en 1 dose journalière	Pas de couverture pulmonaire CPK à l'initiation et 1/semaine
Amikacine	25-35 mg/kg/j IV sur 30 min monodose	Insuffisance rénale
Métronidazole	500mg x3/j PO ou IVL	
Ornidazole	1 gr/j PO ou IVL	
Fosfomycine	4 gr toutes les 6 à 8h	Surcharge sodée
Tigécycline	Bolus de 100 mg puis 50 mg/12H IVL	
Colimycine	Dose de charge à 9 MUI puis entretien par 4,5 MUI x 2/J	
Anti-fongiques		
Caspofungine	Dose de charge : 70mg x1/j IVL dose d'entretien 70 mgx1/j si >80kg 50mg x1/j IVL si <80kg	
Amphotéricine B liposomale	3 à 5 mg/kg/j IVL (5 à 10 mg/kg/j si mucormycose)	Fonction de l'infection fongique invasive documentée
Posaconazole	PO COMPRIME : 300 mg x2 à J1 puis 300mgx1/j IVL : dose de charge 300mg x2/j puis 300mg x1/j IVL*	Dosage pour efficacité
Voriconazole	PO : 400 mg x2 à J1 puis 200 mg x2/ J IV : 6mg/kg/12h J1 puis 4mg/kg/12h	Dosage pour efficacité et toxicité
Isavuconazole	PO ou IV : dose de charge de 200 mg toutes les 8 h pendant 48h puis dose de d'entretien 200 mg par jour en 1 prise	Dosage non recommandé mais souhaitable

*Posaconazole existe en solution buvable (200 mg 3 fois par jour à prendre avec un corps gras). Toujours préférer la forme en comprimé quand c'est possible car l'absorption est bien meilleure qu'en sirop ou alors la forme IV.

ANNONCES DE RECRUTEMENT



LE CENTRE HOSPITALIER DÉPARTEMENTAL LA ROCHE-SUR-YON EN VENDÉE

MÉDECINE INTERNE HÉMATOLOGIE
Dr Bruno VILLEMAGNE, Chef de Service - Praticien Hospitalier

PROPOSITION DE DEUX POSTES

HÉMATOLOGIE
Dr Gédéon K AGBETSIVI
Dr Jessie BOURCIER
Dr Nadine MORINEAU
Dr Mourad TIAB
Dr Stéphane VIGOUROUX
Praticiens Hospitaliers

MÉDECINE INTERNE
Dr Guillaume BONNARD
Dr Romain COLLOT
Dr Maysa KHEDHER
Assistants

ONCOLOGIE MÉDICALE
Dr Céline BIHAN
Dr GOISLARD DE MONSABERT
Dr Charlotte GREILSAMER
Dr Elodie MENAGER TABOUREL
Dr Frank PRIOU
Dr Omblin DE CALBIAC
Praticiens Hospitaliers

Mme Emmanuelle JOGUET
Mme Lydia DURET
Cadres de Santé

Mme Goisneau Lysiane
Mr François-xavier Rigaudeau
Infirmière pratique avancée

Secrétariat accueil et consultations
Tél. : 02 51 44 61 73
Fax : 02 51 44 64 62
oncohemato@chd-vendee.fr

Réservé aux médecins
Avis Oncologie Médicale
Tél. : 02 51 08 59 71

Avis hématologie
Tél. : 02 51 08 59 88

“ HÉMATOLOGUES D'ASSISTANT HOSPITALIER ET/OU DE PRATICIEN HOSPITALIER ”

Le Centre hospitalier départemental est un établissement dynamique, réputé pour ses bonnes qualités relationnelles entre les services, avec un plateau technique comprenant deux IRM, trois scanners, deux Pet-scan, service de radiologie interventionnelle et l'ensemble des spécialités en dehors de la neurochirurgie et de la chirurgie thoracique.

Le service intègre actuellement 6 médecins en hématologie, 4 médecins internistes et une unité séparée comprenant 9 oncologues (Gestion séparée entre l'hématologie/médecine interne et oncologie) (astreinte partagée dans le service sur l'ensemble des médecins, pas d'astreinte aux urgences), 3 internes de spécialité par semestre, un médecin généraliste et les 2 médecins stagiaires associés d'origine camerounaise (en attente des publications des postes EVC prévue début mars 2024).

L'organisation du service s'articule autour d'un secteur d'hospitalisation conventionnelle de 10 lits avec la médecine interne, 6 lits d'unité soins continus (pas d'autogreffe et pas d'induction de leucémie aiguë du sujet jeune, pas de CarT-Cell), un hôpital de semaine de 12 lits partagé avec le service d'oncologie et un hôpital de jour de 34 lits, également partagé avec le service d'oncologie.

Nous disposons d'un important secteur de recherche clinique avec participation à l'ensemble des groupes coopérateur français (FILO, LYSA, FIM, IFM) et a une majorité des protocoles notamment des protocoles industriels.



Le centre hospitalier est situé à 25 km des Sables d'Olonne, à moins d'1 heure du centre de Nantes et 1h10 de la Rochelle.

Les astreintes sont réparties entre les différents médecins du service soit environ 1 à 2 astreintes le soir par mois et un samedi ou un dimanche toutes les six semaines environ.

Les deux postes sont des postes de praticien hospitalier, qui peuvent être initialement des postes d'assistants spécialistes au choix de chacun.

VOUS POUVEZ ME CONTACTER SOIT PAR LE SECRÉTARIAT
Dr Bruno VILLEMAGNE, Chef de service ☎ 02 51 44 61 73 ✉ bruno.villemagne@ght.85.fr

Site de La Roche-sur-Yon
Les Oudaires
85925 LA ROCHE-SUR-YON, Cedex 9

Site de Luçon
41, rue Henri Reanud - BP 159
85407 LUÇON Cedex

Site de Montaigu
54, rue Saint-Jacques - BP 259
85602 MONTAIGU Cedex



Le Centre Hospitalier Régional de METZ THIONVILLE RECRUTE UN/UNE HÉMATOLOGUE

Poste localisé sur l'Hôpital de Mercy à Metz



Le service d'hématologie travaille en étroite relation avec :

- Le service d'hématologie du CHRU de Nancy : adressage des patients pour les allogreffes et les carT cell, RCP d'allogreffes, Réseau HORUS.
- La pharmacie hospitalière avec développement de programmes d'éducation thérapeutique et de traitements à domicile.
- La PARC (plateforme d'aide à la recherche clinique). Chaque médecin sénior est plus particulièrement référent d'une pathologie et est membre des différents groupes coopérateurs Français avec une participation active aux congrès nationaux et internationaux.

Vous exercerez dans un cadre :

- Collectif, travail en équipe sur les trois unités : consultations/ hospitalisation conventionnelle / hospitalisation de jour d'onco-hématologie pour les deux activités de cancérologie et d'hématologie.
- Doté d'un plateau technique avec de nombreux spécialités de haute qualité.
- Permettant de réaliser de multiples formations qualifiantes.
- Participation aux missions universitaires (agrément médecine interne).
- Participation aux essais des différents groupes coopérateurs d'hématologie et d'immunohématologie : LYSA, IFM, FILO...
- Interactions avec le réseau HORUS, participation aux réunions de formation, à l'élaboration d'algorithmes décisionnels communs avec l'équipe du CHRU de Nancy.

Tout mode d'exercice possible :

- Temps plein, temps partiel.
- libéral/hospitalier.
- Possibilité de poste Universitaire.

RENSEIGNEMENTS ET CANDIDATURE
Mme Klara TOSKA, Chargée de recrutement
☎ 03 87 17 93 47
✉ damri.recrutement@chr-metz-thionville.fr
Dr Véronique DORVAUX, Chef de Service Hématologie
☎ 03 87 55 33 04
✉ veronique.dorvaux@chr-metz-thionville.fr

Lilly, découvrir et soigner en développant des médicaments pour une vie meilleure.



Fort d'un héritage de près de **150 ans** et de **plus de 50 ans d'expertise en oncologie**, le laboratoire Lilly s'engage aujourd'hui auprès des patients atteints d'un **cancer du sang**.

Lilly France SAS – R.C.S. Nanterre B 609 849 153
24 boulevard Vital Bouhot – CS 50004 – 92521 Neuilly-sur-Seine – Cedex France
Tel: 01 55 49 34 34 – Fax: 01 41 44 02 47 – www.lilly.fr
PP-ON-FR-0771 – Septembre 2023 @ Lilly France – Tous droits de reproduction réservés.

Lilly