

AIH

Association
des Internes
en Hématologie

Septembre 2024 **N°02**

Sang

La revue des Internes
en Hématologie

LA 21^{ÈME} ÉDITION DES JOURNÉES DE L'AIH SE DÉROULE À SAINT-ETIENNE

INTERVIEW D'EXPERTS

Interview du Dr Rathana KIM : la biologie des LAL B

PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS

Synthèses de présentations en congrès
des internes

REVUE DE LA LITTÉRATURE

La préservation de la fertilité des patients en
hématologie adulte



aihemato.com

ÉDITO



Alexandre IAT

Interne en Hématologie au CHU de Nice
Rédacteur en chef

Portés par le succès du premier numéro, nous avons étendu notre réseau de rédaction à la spécialité de biologie médicale que nous mettons à l'honneur dans cette nouvelle édition. La complémentarité de nos connaissances et de nos projets nous encourage à échanger, à réaliser des travaux en commun et nous sommes très heureux de leur participation au journal de l'AIH.

Cette année encore, les internes d'hématologie et de biologie médicale ont été conviés à présenter au congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH) des revues de la littérature, des données d'études récentes. Ceci a été rendu possible grâce à notre partenariat avec la SFH et à l'implication de la Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) ainsi que de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) qui ont encadré les internes dans leurs présentations. Nous en résumons quelques unes dans ce numéro.

Le patient étant au cœur de notre métier, nous avons choisi d'aborder des thématiques du parcours médical du patient d'hématologie qui soulignent le rôle du médecin dans le maintien de la qualité de vie et dans la réalisation des projets personnels du patient.

Du côté des publications récentes, des essais ont apporté de nouvelles données sur la comparaison de stratégies thérapeutiques actuelles et sur le suivi des maladies au cours du traitement. Nous avons choisi d'en résumer certaines d'entre elles qui pourront avoir un impact sur nos pratiques.

Enfin, les progrès thérapeutiques naissant au laboratoire, nous avons choisi de développer une rubrique de recherche fondamentale dans laquelle nous présentons des articles de la littérature apportant de nouvelles connaissances avec une potentielle application clinique.

Nous espérons que ce numéro saura susciter votre intérêt et vous apporter des connaissances nouvelles. Il a été conçu avec beaucoup d'enthousiasme par des internes, des hématologues et des biologistes de toute la France.

Avec l'AIH et toute l'équipe rédaction, nous vous souhaitons une très bonne lecture.

SOMMAIRE

07 ACTUALITÉ DE L'AIH

10 PRÉSENTATIONS EN CONGRÈS

- › Séssion Myélome de la SFH
- › Séssion Hémostase de la SFH

21 INTERVIEW D'EXPERT

- › La biologie des LAL-B, interview du Dr Rathana KIM

24 REVUE DE LA LITTÉRATURE

- › La préservation de la fertilité des patients en hématologie adulte
- › Physiopathologie de la drépanocytose et prise en charge des complications
- › La biologie de la LLC du diagnostic aux mécanismes d'échappement aux traitements

44 INNOVATION CLINIQUE

- › La maladie résiduelle, un marqueur prédictif du devenir des patients en première ligne de traitement d'un lymphome folliculaire
- › LLC en 1^{ère} ligne : Fin de la chimiothérapie, début des thérapies ciblées à durée personnalisée
- › Comparaison des schémas R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R chez les patients nouvellement diagnostiqués pour un lymphome de Burkitt (HOVON/SAKK)

51 RECHERCHE FONDAMENTALE

- › La différenciation érythroïde ou mégacaryocytaire dans la leucémie aiguë myéloïde confère une dépendance à BCL-XL et une résistance au vénétoclax

55 POINT DE VUE DES PATIENTS EN HÉMATOLOGIE

- › Que pensent les patients d'hématologie des soins palliatifs ?

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.



L'AIH RECRUTE



Si vous appréciez les activités de l'AIH et que vous avez envie de participer à la vie de l'association de nombreux postes sont disponibles comme les suivants :

RÉFÉRENT ENSEIGNEMENT

Produire le lien zoom à chaque cours de DES, publier les vidéos de cours et les pdf sur le site de la SFH, échanger et réfléchir avec les coordonnateurs de DES sur la construction des sessions de cours dans l'intérêt des internes.

ICONOGRAPHISTE

Une personne qui participerait aux illustrations de la Revue Sang de l'AIH avec le choix des images pour les différents articles.

COORDONNATEUR DE PLATEFORME

Pour tous les projets de l'AIH des échanges sont réalisés sur la plateforme Discord qui est le lieu de rencontre de nombreux internes autour de différentes thématiques (statistiques, Masters, Thèses, Réunions, Référents régionaux) dont l'organisation nécessite d'être optimisée.

RELECTEUR BILINGUE ANGLAIS

Des projets de l'AIH sont en construction vers l'international (webinaires, revue), nous serions intéressés d'avoir une relecture des articles par un interne doué en anglais.

ET BEAUCOUP D'AUTRES !

N'hésitez pas à nous contacter à contact@aihemato.com

ACTUALITÉ DE L'AIH



PROCHAINEMENT, L'AIH VOUS PROPOSE

Nous avons le plaisir de faire paraître ce numéro du journal Sang aux journées de l'AIH, notre congrès annuel, qui réunit les internes d'hématologie, de biologie, d'anatomopathologie à travers toute la France.

Pour notre 21^{ème} congrès annuel nous nous réunissons à Saint-Etienne, ville de design et d'hématologie !

Nous vous souhaitons à tous un week-end très convivial.



En cette année nous vous proposons :



Des Webinaires

22 octobre à 19h

Le lymphome de la zone marginale.

30 octobre à 20h

Webinaire international autour des CAR-T cells et anticorps bispécifiques.

5 novembre à 19h

L'anémie hémolytique auto-immune.

Des cours dédiés aux internes

Prochains cours : 25 octobre 2024 à Paris

Cours sur les urgences en hématologie. À destination des néo-internes de phase socle et des internes n'ayant pas pu assister aux sessions précédentes.

Cette journée aura lieu de 10h à 17h à l'hôpital Saint-Louis, 1 Av. Claude Vellefaux, 75010 Paris, dans l'amphi Hayem.

Cette journée sera suivie d'un afterwork organisé par l'AIH, mêlant toutes les promos !

Notre association relaye en visio les cours nationaux afin que tous les internes puissent bénéficier de leur contenu quelle que soit leur ville d'exercice.

Le pôle enseignement sera vacant dès novembre, on recherche donc un binôme pour poursuivre ce relais.

Dans le cadre d'un partenariat avec la Société Française d'Hématologie (SFH) les cours de DES nationaux seront mis en ligne sur leur site internet <https://sfh.hematologie.net/accueil>



Des Podcasts

Cette année l'AIH a de nouveaux projets pour la chaîne « Les voies de l'hé-mato », Elise Bandet a réalisé une interview du Dr Chloé Prod'homme sur les soins palliatifs en hématologie maligne.

D'autres sont en cours de conception notamment sur la place des essais cliniques de phase précoce en hématologie ou encore la pratique de l'hématologie en Centre de Lutte Contre le Cancer.

Un projet d'Intelligence Artificielle (IA)

L'AIH, l'AERIO et la SFJRO se réunissent pour développer ensemble un projet d'intelligence artificielle visant à améliorer la formation des internes. Un résumé de projet commun à nos trois associations sera présenté au congrès des RCFr (Les Rencontres de la Cancérologie Française).



Les actualités de l'hématologie par les internes

Cette année l'AIH propose de réaliser des synthèses d'articles innovants de la littérature, sous forme de vidéos courtes, dans les différents domaines de l'hématologie. L'objectif est de permettre une mise à jour des connaissances simple et efficace des internes dans un projet collaboratif.

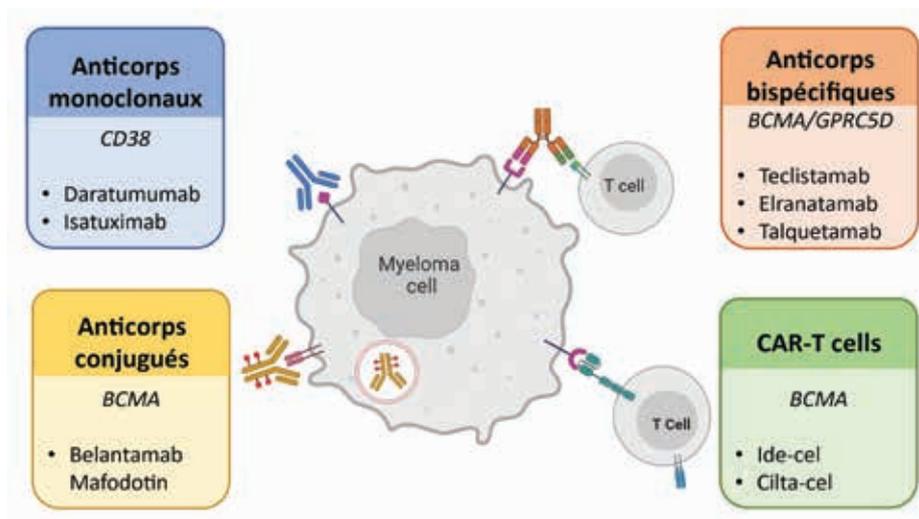
SÉSSION MYÉLOME DE LA SFH

IMMUNOTHÉRAPIES ET ESSAIS CLINIQUES MARQUANTS DANS LE MYELOME MULTIPLE

L'arrivée des immunothérapies a révolutionné la prise en charge ainsi que le pronostic des patients atteints de myélome multiple (MM).



Elise CELLERIN
Interne en Hématologie
CHU de Tours



L'ajout des anticorps monoclonaux anti CD38 (Daratumumab, Isatuximab) à une association d'immunomodulateurs (IMiD), inhibiteurs du protéasome (IP) et de dexaméthasone dès la première ligne, chez les patients éligibles^{1,2} ou non^{3,4} à une autogreffe de cellules souches, mais également à la rechute chez des patients sélectionnés⁵⁻⁸, a montré une nette amélioration de la survie sans progression et fait désormais partie des recommandations.



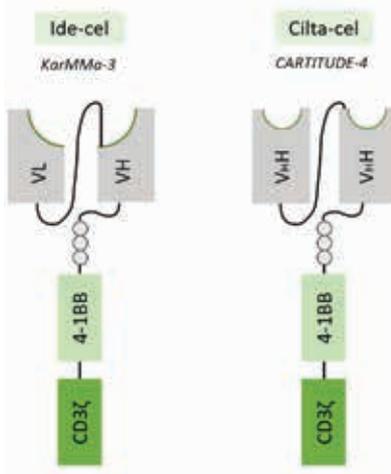
Le Belantamab Mafodotin, un anticorps conjugué à un inhibiteur des microtubules et ciblant le BCMA, récepteur surexprimé par les plasmocytes tumoraux⁹, est disponible pour le traitement des patients atteints de MM. Malgré une AMM en 4^{ème} ligne il est peu utilisé en raison d'une toxicité oculaire importante et d'une efficacité modérée face aux nouvelles immunothérapies¹⁰. Sa place dans la prise en charge des rechutes sera possiblement re-

définie par les résultats des essais DREAMM-7 et 8, qui évaluent son efficacité en association à un IMiD ou à un IP.

Récemment, les CAR-T cells et les anticorps bispécifiques (AcBs), ont bousculé les standards de traitement chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR).



Deux CAR-T cells ciblant le BCMA ont été développés, d'une part l'Ide-cel, qui possède une autorisation d'accès précoce (AAP) en 4^{ème} ligne chez des patients triple exposés et d'autre part le Cilta-cel, en attente d'AAP.

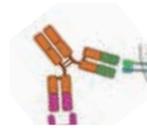


L'essai KarMMa-3 compare les résultats de l'Ide-cel avec le traitement standard (DPd, Kd, EPd, IRd, DVd) chez des patients triple exposés (i.e à au moins un anti-CD38, un IMiD et un IP) dont 65 % étaient triple réfractaires (médiane de 3 lignes antérieures). Le traitement par Ide-cel permet d'obtenir de meilleurs taux de réponse (71 % vs 42 % ; $p < 0,01$) avec une nette amélioration de la médiane de survie sans progression (mPFS) (13,3 mois vs 4,4 mois ; HR=0,49 ; $p < 0,01$)¹¹.

Les résultats du Cilta-cel comparé au bras standard (DPd, PVd) ont été rapportés par l'étude CARTITUDE-4 dans une population ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures (médiane de 2) avec 15 % de patients triple réfractaires.

Les taux de réponses étaient plus importants chez les patients traités par Cilta cel (84 % vs 67 % ; $p < 0,001$) avec une mPFS non atteinte alors qu'elle était de 11,8 mois dans le groupe traitement standard (HR 0,25, $p < 0,001$)¹².

Concernant leur tolérance, l'utilisation des CAR-T cells est associée à la survenue de cytopénies qui peuvent être profondes et prolongées. La majorité des patients ont présenté un CRS, 88 % avec l'Ide-cel et 76 % avec le Cilta-cel mais la toxicité neurologique reste rare avec 15 % et 4,5 % d'ICANS respectivement, dont très peu (<5 %) d'évènements de grade ≥ 3 ^{11,12}.



L'étude MAJESTEC-1 et MAGNETISM-3 rapportent les résultats de 2 anticorps bispécifiques (AcBs) ciblant le BCMA et le CD3, le Teclistamab et l'Elranatamab.

Dans des populations très lourdement prétraitées (médiane de 5 lignes antérieures), les taux de réponse hématologique sont de 63 % pour le Teclistamab et 61 % pour l'Elranatamab. La médiane de survie sans progression sont respectivement de 11,3 mois et 17,3 mois^{13,14}.

Ces deux AcBs possèdent une AAP chez les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de traitements comprenant un IMiD, un IP et un anti-CD38.

Le Talquetamab, un anticorps bispécifique ciblant le GPRC5D et le CD3 a montré dans l'essai MONUMENTAL des taux de réponses autour de 70 %, également dans une population de patients lourdement prétraitée.

Le GPRC5D est exprimé par les plasmocytes tumoraux ainsi que le tissu kératinisé. Le Talquetamab est de ce fait à l'origine de toxicités spécifiques avec des atteintes cutanées (60 %) et une dysgueusie (56 %) pouvant avoir un réel retentissement sur la qualité de vie¹⁵.

La majorité des patients inclus dans ces 3 études ont présenté un CRS avec 72 %, 57 % et entre 50-70 % des patients pour le Teclistamab, l'Elranatamab et le Talquetamab respectivement. Les taux d'ICANS étaient faibles avec 3 %, 3,4 % et 7 % dont ≤ 1 % de grade ≥ 3 ¹³⁻¹⁵.

L'utilisation de ces AcBs, principalement les anti-BCMA, est associée à un taux important de complications infectieuses précoces et sévères renforçant l'importance des préventions anti-infectieuses dans cette population¹⁶.

Les essais TRIMM-2 (Talquetamab + Daratumumab) et REDIRECTT (Teclistamab + Talquetamab) étudient l'association entre ces nouvelles immunothérapies et ont révélé des taux de réponses encore plus importants avec des mPFS de 19,4 mois et 21 mois mais également une proportion de complications infectieuses majeures^{17,18}.

La séquence optimale entre ces immunothérapies partageant des cibles communes est de privilégier l'utilisation d'un CAR-T cell avant celle des AcBs¹⁹.

Enfin, une proportion de patients reste réfractaire à ces nouvelles thérapies et la compréhension des mécanismes de résistance et d'échappement est cruciale pour améliorer la prise en charge de ces patients.

Références

1. Sonneveld, P. et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* NEJMoa2312054 (2023) doi:10.1056/NEJMoa2312054.
2. Moreau, P. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 394, 29–38 (2019).
3. Facon, T. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAiA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22, 1582–1596 (2021).
4. Ocio, E. M. et al. Efficacy and safety of isatuximab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible/with no immediate intent for autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 37, 1521–1529 (2023).

5. Martin, T. et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. *Blood Cancer J.* 13, 72 (2023).
6. Attal, M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 394, 2096–2107 (2019).
7. Dimopoulos, M. A. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22, 801–812 (2021).
8. Usmani, S. Z. et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 23, 65–76 (2022).
9. Carpenter, R. O. et al. B-cell Maturation Antigen Is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clinical Cancer Research* 19, 2048–2060 (2013).
10. Dimopoulos, M. A. et al. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *The Lancet Haematology* 10, e801–e812 (2023).
11. Rodriguez-Otero, P. et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 388, 1002–1014 (2023).
12. San-Miguel, J. et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 389, 335–347 (2023).
13. Moreau, P. et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387, 495–505 (2022).
14. Lesokhin, A. M. et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* (2023) doi:10.1038/s41591-023-02528-9.
15. IChari, A. et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 387, 2232–2244 (2022).
16. Jourdes, A et Cellerin, E et al. Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study on the behalf of G2I and Intergroupe Francophone du Myélome. *Clinical Microbiology and Infection* S1198743X24000983 (2024) doi:10.1016/j.cmi.2024.02.023.
17. Mateos, M.-V. et al. S190: FIRST RESULTS FROM THE REDIRECT-1 STUDY WITH TECLISTAMAB (TEC) + TALQUETAMAB (TAL) SIMULTANEOUSLY TARGETING BCMA AND GPRC5D IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM). *HemaSphere* 7, e15362d7 (2023).
18. Bahlis, N. J. et al. S192: TALQUETAMAB (TAL) + DARATUMUMAB (DARA) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): UPDATED TRIMM-2 RESULTS. *HemaSphere* 7, e90062ca (2023).
19. Cohen, A. D. et al. Efficacy and safety of cilta-cel in patients with progressive multiple myeloma after exposure to other BCMA-targeting agents. *Blood* 141, 219–230 (2023).

LA MALADIE RÉSIDUELLE (MRD) DANS LE MYÉLOME MULTIPLE MÉTHODES D'ÉVALUATION ET UTILISATION EN CLINIQUE



Bénédicte PIRON

Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Méthodes d'évaluation

a. Le développement de l'évaluation médullaire

La cytométrie en flux (CMF)

La CMF repose sur l'identification des plasmocytes tumoraux par leurs caractéristiques phénotypiques. Cette méthode se base sur la bonne homogénéité et la stabilité phénotypiques du myélome multiple (MM) portant sur dix marqueurs, incluant des marqueurs spécifiques de la monotypie (en pratique, c'est souvent le panel EuroFlow qui est utilisé). Les avantages de la CMF incluent sa disponibilité et sa rapidité. Cependant, elle présente des inconvénients comme la nécessité d'analyser rapidement le prélèvement en raison de la survie limitée des plasmocytes in vitro. Pour atteindre une sensibilité de 10^{-6} , comparable à la nouvelle génération de cytométrie en flux (NGF), il faut analyser au moins 10 millions de cellules, ce qui pose des contraintes pratiques. Les coûts associés à l'évaluation de la MRD par CMF sont d'environ 80 €.

Le next generation sequencing (NGS)

Le NGS évalue les réarrangements clonaux des gènes d'immunoglobulines (IGH, IGK, IGL). L'ADN de la moelle osseuse est extrait, puis une PCR multiplex amplifie les séquences des gènes IGH, IGK et IGL permettant de créer une bibliothèque. Son avantage est la possibilité d'analyser du matériel congelé, éliminant ainsi les contraintes logistiques. Cependant, il est nécessaire d'analyser le prélèvement au diagnostic pour identifier les réarrangements clonaux spécifiques au patient, c'est la phase de calibration. L'évaluation économique de la MRD par NGS est d'environ 880 € par point de MRD.

Comparaison entre CMF et NGS pour la MRD

Il existe une bonne corrélation mais des discordances peuvent survenir entre les deux techniques : les plasmocytes apoptotiques non détectés par CMF ont leur ADN détecté par NGS. Des essais cliniques tels que FORTE² et CASSIOPEIA³ ont montré une corrélation de 86 % et 84 % respectivement à une sensibilité de 10^{-5} , avec des discordances principalement dues aux cas CMF- / NGS+.

b. Le développement de l'évaluation de la MRD circulante

L'évaluation de la MRD par NGS présente également un seuil de sensibilité inférieur par rapport à la MRD de cytométrie en flux⁴. Le séquençage du génome entier à faible passe (LPWGS) de l'ADNc tumoral est utilisé pour prédire la survie sans progression (SSP) en estimant le nombre de copies (CNV)⁵. Un défi persiste pour distinguer l'ADNc non tumoral de celui provenant des plasmocytes sains. L'analyse de la MRD circulante peut orienter le traitement, en identifiant des anomalies génétiques spécifiques comme une délétion d(BCMA) ou une translocation t(11;14).

c. La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse, notamment par MALDI-TOF ou chromatographie liquide, permet de détecter l'immunoglobuline produite par le clone plasmocytaire. Elle peut compléter les méthodes classiques d'évaluation de la MRD, offrant une sensibilité supérieure à l'électrophorèse des protéines⁶.

d. Une imagerie complémentaire, la TEP TDM

La tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner compense les limites des prélèvements médullaires en permettant la détection de la maladie résiduelle extramédullaire. La disparition des lésions hypermétaboliques au TEP-scan conforte un statut MRD négatif. Ces patients « double négatif » bénéficient des

SSP et survies globales (SG) les plus longues. La TEP est utile pour le diagnostic et le suivi, avec une excellente spécificité. Toutefois, des limitations existent, comme le risque de faux négatifs lié à une faible expression du gène de l'hexokinase 2, nécessitant parfois l'utilisation de traceurs alternatifs tels que la 11C-méthionine⁷. Le rôle pronostique du TEP-scan est particulièrement pertinent en cas de rechute et chez les patients traités par cellules CAR T, car la maladie résiduelle extramédullaire (EMD) représente un facteur de mauvais pronostic.

e. Vers une MRD non invasive ?

Une étude positive réalisée dans le cadre de l'essai clinique PETHEMA /GEM a exploré la MRD « non invasive » à partir de différents échantillons : sang périphérique pour l'ADN tumoral circulant et sérum par spectrométrie de masse⁸. Dans cette étude, la validation d'une MRD négative en spectrométrie de masse, en médullaire et en circulant permettait d'obtenir une valeur prédictive positive (VPP) de 84 % équivalent à la VPP de la MRD obtenue en NGF en médullaire.

Utilisation en clinique

a. MRD négative, un nouvel objectif : « surrogate marker » ?

L'évaluation de la MRD est cruciale dans les études cliniques en raison de sa puissance pronostique. Elle est souvent l'objectif principal ou co-principal dans de nombreuses études, orientant le choix et la durée du traitement avec un impact significatif sur la SSP et la SG. La MRD est une méthode rapide pour évaluer la réponse au traitement, particulièrement nécessaire si l'on considère les longues SSP permises par les traitements actuels.

L'impact pronostique de la MRD est pertinent chez tous les sous-groupes de patients atteints de MM (jeunes, âgés, en rechute, de cytogénétique standard ou à haut risque). Plus la méthode d'évaluation est sensible, plus son impact pronostique est conséquent.

b. Profondeur, durée et rapidité pronostiques

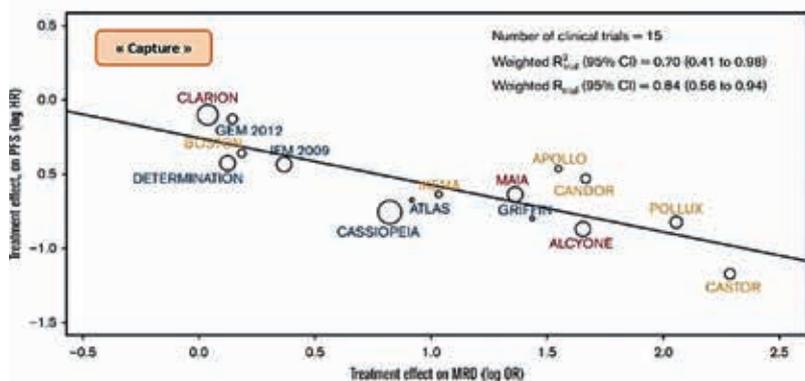
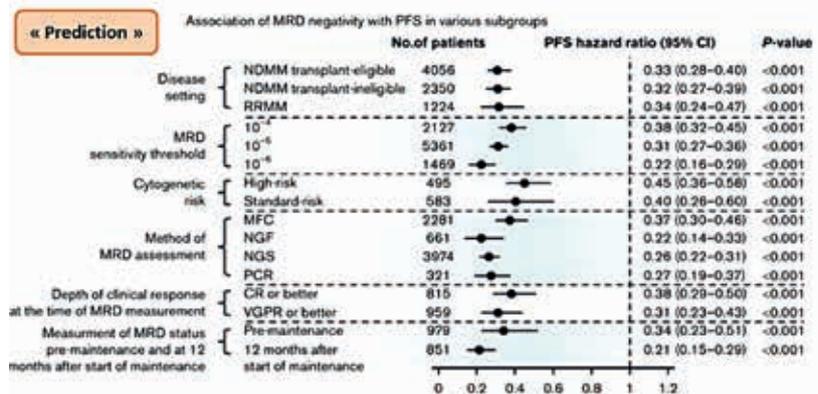
La rapidité, la profondeur et la durée de la réponse MRD ont un impact pronostique significatif.

L'IMWG propose d'évaluer la MRD chez les patients en très bonne réponse partielle. Une discordance apparente entre MRD indétectable et réponse complète peut exister en raison de la persistance de la protéine monoclonale.

c. Pratiques cliniques – outils d'adaptation thérapeutique

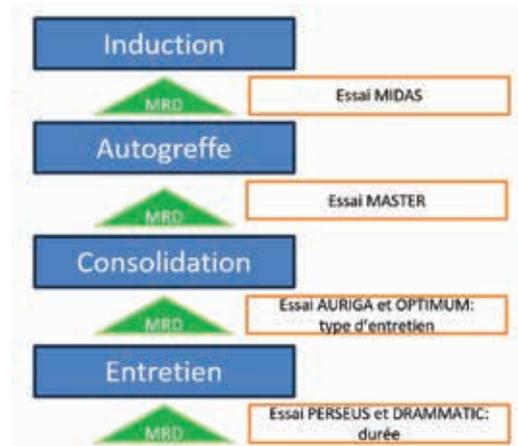
L'utilisation de la MRD en pratique clinique n'est pas encore recommandée hors essais cliniques. Cependant, la MRD est de plus en plus considérée comme un objectif primaire dans les nouveaux essais, en raison de son pouvoir prédictif. Des études comme celle de Munshi⁹ sur le critère de « prediction » de Prentice¹⁰ (ie la MRD doit être un marqueur indépendant de PFS) et celle de Pavia¹¹ sur le critère de « capture » de Prentice (ie l'effet du traitement doit être le même sur la PFS et la MRD) explorent cette idée. Les autorités de santé, comme la FDA et l'EMA, n'ont pas encore reconnu la MRD comme marqueur de substitution pour son utilisation potentielle dans les essais d'enregistrement.

La MRD comme « surrogate » marqueur doit répondre aux critères de « prediction » et de « capture » de Prentice⁹⁻¹¹.



La fréquence des évaluations de la MRD pourrait varier selon le profil du patient. Des essais cliniques spécifiques, tels que MIDAS(NCT04934475), MASTER(NCT03224507), AURIGA(NCT03901963), OPTIMUM(NCT02425644), DRAMMATIC(NCT04071457) et PERSEUS (NCT03710603), étudient l'adaptation thérapeutique basée sur le statut MRD et ses implications pour la SSP.

La MRD comme « driver » de négativité dans les différents essais clinique.



Conclusion

Les méthodes hautement sensibles comme le NGS et le NGF restent essentielles pour l'évaluation de la MRD dans le MM. Leur intégration avec l'imagerie et la MRD circulante pourrait fournir des évaluations plus robustes. La MRD est de plus en plus considérée comme un critère de substitution dans les essais cliniques, mais des limitations existent notamment le manque de consensus sur le moment optimal de mesure de la MRD. Certains patients atteignent la négativité de la MRD mais rechutent précocement, et il existe des incertitudes sur la nécessité de réévaluer la MRD dans le temps et sur la durée optimale de la négativité soutenue. Enfin, la MRD pourrait ne pas être un critère thérapeutique chez certains patients, comme ceux atteints de MGUS, ou chez les patients âgés. Dans l'essai MAIA, la proportion de patients atteignant une MRD négative était inférieure à 30 % malgré une PFS supérieure à 5 ans. Comme vu dans l'essai Bellini¹², l'autre limitation majeure est que contrairement à la SG, la MRD n'inclut pas les décès, il conviendrait donc de combiner les résultats de MRD avec les données de sécurité.

Références

1. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. oct 2017;31(10):2094-103.
2. Oliva S, Genuardi E, Paris L, D'Agostino M, Rogers J, Rota-Scalabrini D, et al. Prospective evaluation of minimal residual disease in the phase II FORTE trial: a head-to-head comparison between multiparameter flow cytometry and next-generation sequencing. *EClinicalMedicine*. juin 2023;60:102016.
3. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 14 juin 2024;S1470-2045(24)00282-1.
4. Mazzotti C, Buisson L, Maheo S, Perrot A, Chretien ML, Leleu X, et al. Myeloma MRD by deep sequencing from circulating tumor DNA does not correlate with results obtained in the bone marrow. *Blood Adv*. 24 oct 2018;2(21):2811-3.
5. Waldschmidt JM, Yee AJ, Vijaykumar T, Pinto RA, Frede J, Anand P, et al. Cell-free DNA for the detection of emerging treatment failure in relapsed/ refractory multiple myeloma. *Leukemia*. avr 2022;36(4):1078-87.
6. Barrio S, Martinez-Laperche C, Martín-Muñoz A, Rodriguez M, Rufian L, de la Iglesia I, et al. Personalized Monitoring of Circulating Tumor DNA By a Specific Signature of Trackable Mutations after Chimeric Antigen Receptor t-Cell Therapy in Non-Hodgkin B Cell Lymphoma. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):6087.
7. Kraeber-Bodéré F, Zweegman S, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. Prognostic value of positron emission tomography/computed tomography in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients from CASSIOPEIA: the CASSIOPET study. *Haematologica*. 1 févr 2023;108(2):621-6.
8. Gonzalez C, Lasa M, Notarfranchi L, Agullo C, Buenache Cuenda N, Zherniakova A, et al. Minimally Invasive Assessment of Measurable Residual Disease (MRD) in Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):339-339.
9. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 8 déc 2020;4(23):5988-99.
10. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med*. avr 1989;8(4):431-40.
11. Paiva B, Zherniakova A, Nuñez-Córdoba JM, Rodríguez-Otero P, Shi Q, Munshi NC, et al. Impact of treatment effect on MRD and PFS: an aggregate data analysis from randomized clinical trials in multiple myeloma. *Blood Adv*. 9 janv 2024;8(1):219-23.
12. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. déc 2020;21(12):1630-42.

SÉSSION HÉMOSTASE DE LA SFH

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE SOUS CAR-T CELLS



Thomas ROUSSEAU

Interne de Biologie médicale
CHU de Rennes

Relecture

Pr Chloé JAMES

Ces dernières années, le traitement par cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor - T) a révolutionné l'approche thérapeutique dans plusieurs domaines de l'hématologie. À mesure que l'expérience d'utilisation des CAR-T Cells évolue, de nouvelles complications liées au traitement apparaissent. Parmi elles, certaines concernent la reconstitution hématopoïétique, mais aussi des anomalies de l'hémostase. Celles-ci sont encore mal comprises mais semblent en lien avec les effets indésirables systémiques, notamment inflammatoires, déjà décrits sous CAR-T Cells.

Anomalies pro-thrombotiques

CRS et ICANS

Syndrome de relargage cytokinique (Cytokine Release Syndrome) / syndrome de neurotoxicité associé aux immunothérapies (Immune effector cell-associated syndrome)

Le CRS et l'ICANS sont des effets indésirables aujourd'hui bien connus des thérapies cellulaires et du traitement par CAR-T Cells. Ils s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire majeur, engendrant, comme souvent au cours du syndrome inflammatoire important, une activation endothéliale et une hypercoagulabilité. Dans une étude portant sur 148 patients, Hamza Hashmi et *al.* ont rapporté une association entre des grades élevés de CRS et d'ICANS et la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux chez 11 % des patients : 4 thromboses veineuses profondes du membre supérieur, 4 thromboses veineuses profondes d'une extrémité inférieure, 4 embolies pulmonaires et de façon plus rare, 1 thrombose veineuse mésentérique, 1 cérébrale et 1 rénale (1 patient pour chaque site).

Origine multifactorielle

La survenue d'un CRS ou d'un ICANS n'est pas le seul facteur de risque de thrombose chez les patients traités par CAR-T. En effet, les patients qui ont présenté des thromboses veineuses profondes des membres supérieurs avaient des cathéters,

dont la présence est connue pour être pourvoyeuse de thrombose. De même, il est probable que la chimiothérapie pré-injection participe également au risque thrombotique veineux, rendant l'imputabilité seule de la thérapie CAR-T délicate (Figure 1)¹.

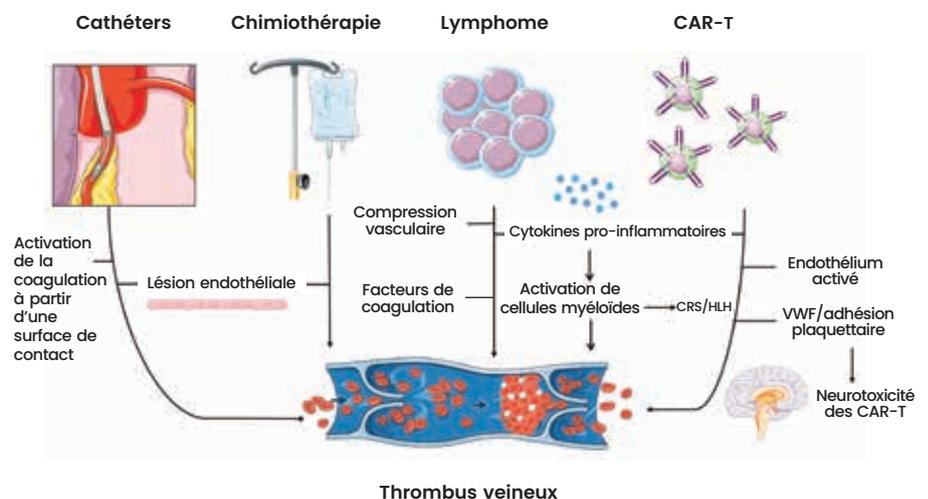


Figure 1 : Évènement thrombo-embolique veineux associé au traitement par CAR-T cell anti-CD19, adaptée de Hamza Hashmi et al., Blood Adv, 2020

Anomalies pro-hémorragiques

Thrombopénie dans le cadre de l'hématotoxicité liée aux CAR-T (ICAHT)

en anglais, Immune effector cell-associated hematotoxicity

La toxicité hématologique est l'événement indésirable le plus courant après une thérapie par CAR-T Cells. Les patients peuvent développer une aplasie médullaire sévère souvent réfractaire aux facteurs de croissance. Les cytopénies peuvent être profondes et durables favorisant les complications infectieuses mais aussi le risque hémorragique chez des patients présentant une thrombopénie majeure. La récupération hématopoïétique suit souvent une trajectoire biphasique, avec une récupération intermittente suivie d'autres diminutions. La physiopathologie sous-jacente reste à élucider, bien que des données récentes soulignent l'importance à la fois de la réserve hématopoïétique de base et de l'état inflammatoire du patient⁶. Le risque d'ICAHT est aujourd'hui anticipé en clinique grâce au score CAR-HEMATOTOX⁶.

CRS et ICANS

La survenue d'un CRS ou d'un ICANS semble associée à une augmentation du risque hémorragique post CAR-T Cells, probablement en lien avec une CIVD (Coagulation Intra-vasculaire Disséminée).

Kevin A et al. ont d'abord montré une corrélation entre la présence d'un CRS de haut grade et la survenue d'une coagulopathie de consommation à type de CIVD (Figure 2) mais l'impact clinique de la coagulopathie était faible dans cette étude puisque seuls 2 % des patients ont présenté des saignements³. La publication de Andrew Johnsrud et al. montre également une association entre les grades élevés d'ICANS et la survenue d'une CIVD, mais cette fois l'incidence des événements hémorragiques est de 9,4 % avec des sites de saignements variés : organes génito-urinaires, tissus mous, intracrâniens, gastro-intestinaux et pulmonaires⁴.

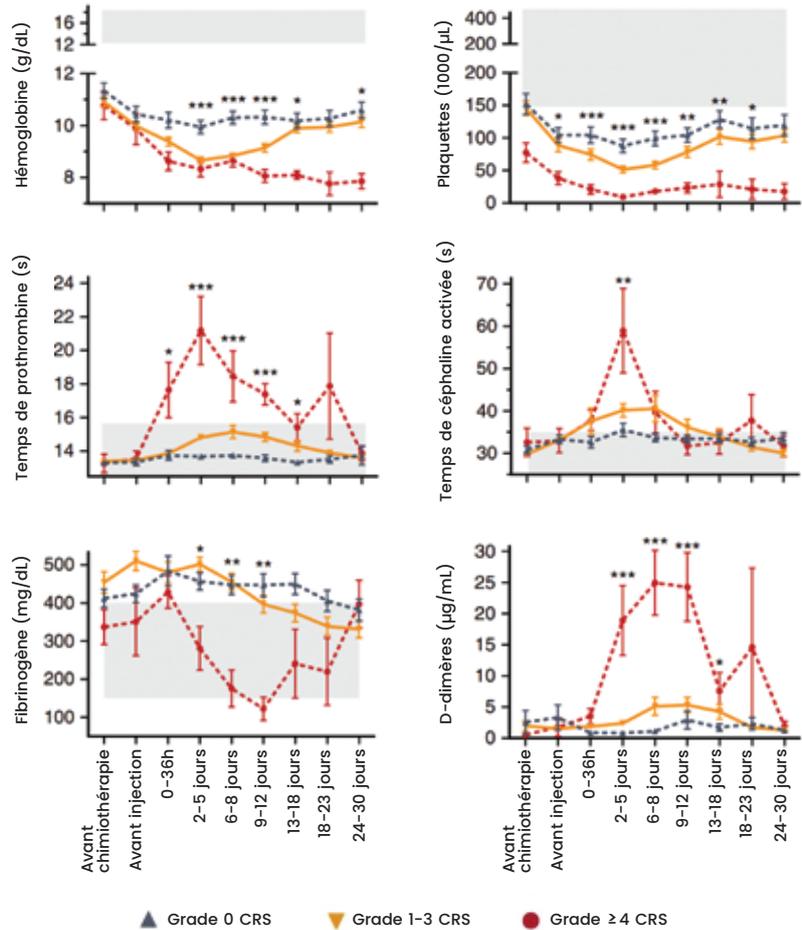


Figure 2 : Cinétique et biomarqueurs du syndrome de relargage cytokinique sévère après traitement par CAR-T anti-CD19 (figure adaptée de K.A. Hay et al., du journal Blood. 2017)

IEC-HS

(Hémagophagocytoses Histio-Lymphocytaires liées aux CAR-T, en anglais, Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome)

L'IEC-HS est un effet indésirable encore peu connu et pouvant survenir après thérapie par CAR-T Cells, il fait partie des Hémagophagocytoses Histio-Lymphocytaires (HLH) secondaires. Sa physiopathologie est proche de celle d'une HLH primaire (d'origine génétique).

Dans le cas d'une HLH primaire, les lymphocytes T cytotoxiques ont une fonction cytotoxique insuffisante en raison de défauts de libération de granules cytotoxiques ou de perforines. Ces lymphocytes T activés ne peuvent pas terminer leur synapse immunologique et, en cas

de régulation négative insuffisante, favorisent l'activation des macrophages et la libération de cytokines, ce qui les active davantage. Cette activation des lymphocytes T et des macrophages entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoire et de ferritine, engendrant à terme des dommages tissulaires.

Dans l'IEC-HS, les lymphocytes CAR-T sont activés par la reconnaissance de l'antigène tumoral, ce qui conduit à la libération de granules cytotoxiques et à la lyse tumorale. L'activation soutenue via cette reconnaissance de l'antigène tumoral entraîne l'activation et la prolifération des cellules T, la libération de cytokines, l'activation et la libération de facteurs solubles par les macrophages, comme on le voit dans l'HLH primaire.

La survenue d'un IEC-HS s'accompagne de cytopénies avec notamment une thrombopénie, d'une hypofibrinogénémie ou d'autres anomalies comme une diminution du TP et une augmentation du ratio de TCA qui participent à son score

diagnostic proposé par l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy⁵.

Il a été montré par Sandrine Valade et al., une incidence de 64 % de troubles de la coagulation chez 47

patients atteints d'HLH secondaire sévères à type d'activité fibrinolytique élevée (Figure 3). Parmi ces patients, 23 % ont déclaré un événement hémorragique clinique⁶.

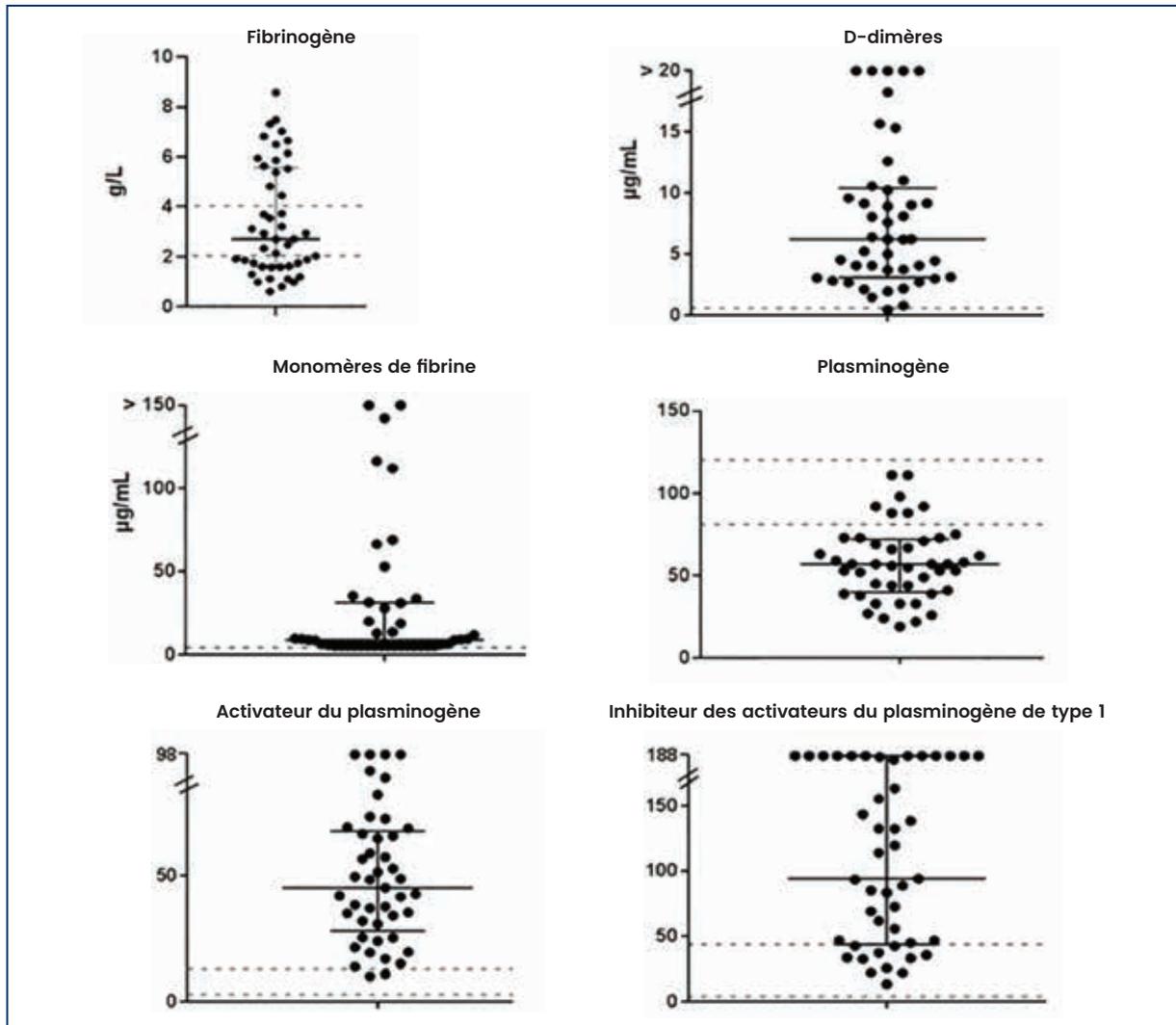


Figure 3 : Anomalies de la coagulation chez les patients atteints d'hémophagocytose lympho-histiocytaire sévère Sandrine Valade et al., Plos one, 2021

Prise en charge

La prise en charge des troubles de l'hémostase chez les patients traités par CAR-T Cells n'est aujourd'hui pas consensuelle.

Pour prévenir les complications hémorragiques, il semble important de prévenir des hypofibrinogénémies sévères par l'utilisation de cryoprécipités ou de concentrés de fibrinogène chez les patients présentant un risque de saignement important^{1, 7}.

L'efficacité clinique dépendra de la surveillance du taux de fibrinogène et de la précocité de l'administration qui doit intervenir avant un éventuel événement hémorragique. Les autres paramètres du bilan de coagulation (TP, ratio TCA) et la numération plaquettaire devront également être étroitement surveillés. Des transfusions de plaquettes devront être administrées pour prévenir un risque

supplémentaire de saignement dans un contexte de thrombocytopénie et d'une coagulopathie sévère⁷.

La gestion des événements thromboemboliques veineux est mal codifiée et l'utilisation d'une anticoagulation est envisagée au cas par cas¹.

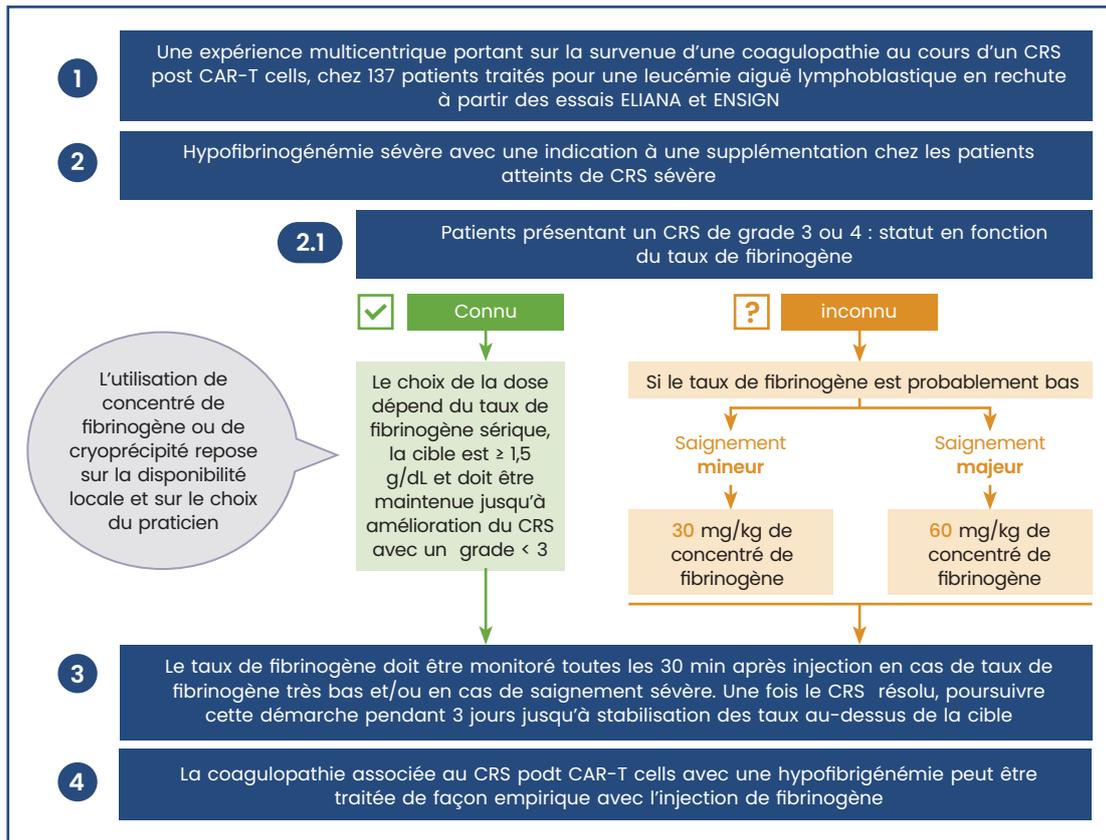


Figure 4 : Recommandations pratiques pour le suivi et la gestion d'une coagulopathie survenue sous tisagenlecleucel, Jochen Buechner et al., Blood Advances, 2021

Conclusion

Les anomalies du bilan d'hémostase chez les patients recevant une thérapie par CAR-T Cells sont donc d'étiologies multiples et ont un impact clinique variable selon les études. Des données prospectives incluant le suivi clinique et le dosage répété de paramètres biologiques seront donc nécessaires afin de mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente de ces anomalies et afin de proposer aux patients une prise en charge mieux adaptée.

Références

1. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CART-cell therapy in large B-cell lymphoma, Hamza Hashmi et al., Blood Adv, 2020
2. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma, Kai Rejeski et al., Blood, 2021
3. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy, Kevin A et al., Blood, 2017
4. Andrew Johnsrud et al., Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy, Blood Adv, 2021
5. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome, Melissa R.Hines et al., Transplantation and Cellular Therapy, 2023
6. Coagulation disorders in patients with severe hemophagocytic lymphohistiocytosis, Sandrine Valade et al., Plos one, 2021
7. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR-T Cell therapy, Jochen Buechner et al., Blood Advances, 2021

LA BIOLOGIE DES LAL-B



Dr Rathana KIM

Biologiste à l'Hôpital Saint-Louis

Propos recueillis par
Alexandre IAT

Les LAL-B résultent d'une prolifération maligne de précurseurs lymphoïdes B immatures, appelés lymphoblastes, bloqués au cours de leur différenciation dans la moelle osseuse. L'envahissement médullaire se traduit par la survenue rapide de cytopénies responsables du caractère aigu de la maladie en l'absence de traitement. De plus, une infiltration du système nerveux central est observée de manière récurrente. Un syndrome tumoral peut également être présent sous la forme d'une polyadénopathie

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une maladie rare affectant environ 900 individus/an en France, tous âges confondus. Elle présente un premier pic d'incidence entre 2 et 5 ans et représente le cancer de l'enfant le plus fréquent. Bien que plus rare chez l'adulte, on dénombre en France un nombre de cas similaires mais qui s'étend sur une tranche d'âge beaucoup plus large avec un second pic d'incidence survenant à partir de 45 à 50 ans. Les LAL affectent majoritairement la lignée B (LAL-B) dans environ 80 % des cas et constituent le sujet du présent article.

ou d'une hépato-splénomégalie. D'autres manifestations plus rares telles que les atteintes ostéoarticulaires et testiculaires sont rapportées préférentiellement chez l'enfant. La prise en charge thérapeutique repose sur l'administration d'une polychimiothérapie optimisée au fil des décennies.

Nous interviewons ce jour le Dr Rathana KIM de l'hôpital Saint-Louis à Paris, un spécialiste de la biologie des LAL-B.



Alexandre IAT.- Qu'est-ce qui différencie les LAL-B de l'enfant de celle de l'adulte ?

Dr Rathana KIM.- Les LAL B de l'enfant et de l'adulte sont des maladies différentes qui se différencient par leurs caractéristiques génétiques. Chez l'enfant, nous observons 2 entités prédominantes qui représentent plus de la moitié des cas : la LAL-B avec hyperdiploïdie standard (ou high hyperdiploidy) et la LAL-B avec la fusion ETV6::RUNX1 issue de la translocation t(12;21)(p13;q22). Ces entités sont associées à une

bonne réponse aux traitements de chimiothérapie et à un pronostic favorable.

Chez l'adulte ces LAL-B sont quasi inexistantes et laissent place aux formes historiquement associées à une plus grande résistance au traitement et à des pronostics péjoratifs. Les LAL-B de l'adulte les plus fréquentes se définissent : i) par la présence du chromosome

de Philadelphie ou translocation t(9;22)(q34;q11) à l'origine de la fusion BCR::ABL1, ii) des fusions impliquant le gène KMT2A, anciennement connu sous le nom de MLL et dont la plus fréquente est la fusion KMT2A::AFF1 résultant de la translocation t(4;11)(q21;q23), et iii) une hypodiploïdie sévère, pouvant parfois se présenter sous la forme d'un génome dupliqué quasi-triploïde.

IMMUNOTHERAPY

”

La seconde révolution thérapeutique réside dans le développement des immunothérapies qui se distinguent par leur profil d'efficacité et de tolérance, qui a conduit à leur implémentation dans les traitements de première ligne chez l'adulte...

A. I.- Quelles sont les principales différences dans les traitements de la LAL-B de l'enfant et celle de l'adulte ?

Dr R. K.- : La LAL-B de l'enfant représente un paradigme de succès thérapeutique basé sur une optimisation progressive du traitement couplée à une stratification du risque à l'aide de marqueurs pronostiques. Le traitement repose sur des schémas d'associations complexes de chimiothérapies réparties en différentes phases de traitement (induction, consolidation, intensification retardée et entretien). Ces stratégies thérapeutiques intensives

ont inspiré plus tardivement la prise en charge des patients adultes dans les années 2000, motivés par la supériorité des résultats observés par des schémas pédiatriques par rapport aux schémas adultes au sein de la population des adolescents et jeunes adultes. Cependant, le bénéfice de cette stratégie intensive se heurte à l'augmentation de la toxicité observée à partir de 45 ans.

La seconde révolution thérapeutique réside dans le développement des immunothérapies qui se distinguent par leur profil d'efficacité et de tolérance, qui a conduit à leur implémentation dans les traitements de première ligne chez l'adulte, notamment dans la population des patients âgés dans laquelle la toxicité des chimiothérapies est limitante.

A. I.- Les leucémies aiguës lymphoblastiques B à chromosome de Philadelphie doivent-elles être toujours associées à un mauvais pronostic à l'heure des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ?

Dr R. K.- : La réponse est non. Ces formes ne sont plus associées à un pronostic péjoratif à l'ère des thérapies actuelles. L'amélioration de la prise en charge des LAL-B à chromosome de Philadelphie a d'abord bénéficié du développement des ITK, et a continué à progresser avec les ITK de nouvelles générations (2^{ème} et 3^{ème} générations) plus puissants. Depuis l'arrivée des ITK, la stratégie thérapeutique des LAL B Ph+ chez l'adulte a été, à l'inverse

des LAL-B Ph-négatif, de réduire l'intensité de chimiothérapie en association avec l'ITK pour permettre de réduire la toxicité chez les patients un peu plus âgés et pouvoir les diriger vers l'allogreffe. Le protocole GRAAPH-2014 qui associe le nilotinib à la chimiothérapie suivis d'une allogreffe montre d'excellents résultats avec des taux de survie proches de 80 %. Cependant, les nouvelles perspectives thérapeutiques tendent à abandonner la

chimiothérapie au profit de combinaisons « chemo-free » associant le blinatumomab avec un ITK de 2^e ou de 3^e génération. Les premiers résultats offrent des perspectives de rémission à long terme voire de guérison sans avoir recours à la greffe, mais l'abandon de la chimiothérapie semble entraîner un excès de rechutes à localisation méningée.

A. I.- Quelles sont les différentes immunothérapies actuellement disponibles ?

Dr R. K.- : Trois classes sont actuellement disponibles :

- L'inotuzumab-ozogamicine est un anticorps conjugué à une molécule cytotoxique qui cible le CD22, un marqueur représenté sur la majorité des leucémies aiguës lymphoblastiques B à l'exception des LAL avec fusion de KMT2A qui l'expriment habituellement moins.

Les deux autres classes disponibles sont dirigés contre le CD19 qui est un marqueur pan-B avec :

- Le blinatumomab, un anticorps bispécifique ciblant le CD19 et le CD3 et favorise ainsi l'action cytotoxique de système immunitaire via le recrutement des lymphocytes T sur les cellules leucémiques.

- Les cellules CAR-T (chimeric antigen receptor) ciblant le CD19 qui sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour reconnaître et éliminer les cellules leucémiques, grâce à l'association de la spécificité de reconnaissance du BCR et la machinerie de transduction intracellulaire du récepteur T.

A. I.- Quels sont les mécanismes d'échappement des cellules tumorales aux immunothérapies ?

Dr R. K.- : Ils sont de plusieurs types, il y existe d'une part des facteurs dépendants de la maladie dont la finalité est d'aboutir à la perte de l'expression de la cible. Il existe d'autre part des facteurs liés à l'hôte, qui nécessite un environnement propice au maintien d'un système immunitaire efficace. D'autres aspects sont probablement impliqués et restent à découvrir.

Pour l'inotuzumab-ozogamicine, la cible CD22 peut être absente d'emblée, c'est le cas notamment de la LAL B avec remaniement de KMT2A pour laquelle les cellules leucémiques expriment faiblement le CD22. Pour les autres situations, il peut être observé après une certaine exposition au médicament une modulation de l'expression de la cible, soit via l'acquisition de mutations sur le gène CD22 avec une perte de l'épitope cible, soit via une modulation de son expression génique.

Dans le cas du blinatumomab, le mécanisme principal implique également la perte de la cible : soit par inactivation génique avec acquisition de mutations ou de sélection d'une isoforme transcriptionnelle entraînant la perte de l'épitope ciblé, soit par switch de lignage avec le passage d'un phénotype lymphoïde B à un phénotype myéloïde sous pression de l'immunothérapie. Il faut noter que le mécanisme du blinatumomab repose sur le recrutement des lymphocytes T endogènes dont la capacité à détruire les cellules leucémiques pourrait conditionner le succès du traitement. Il n'existe pas à ce jour de données robustes ayant caractérisé l'impact de l'environnement immunitaire actif ou épuisé sur l'efficacité du blinatumomab.

Les résultats thérapeutiques avec les cellules CAR-T dans la LAL-B dépendent de deux paramètres : la capacité des cellules leucémiques

à perte l'expression de la cible, et de la capacité d'expansion et de persistance des cellules CAR-T. Dans le second cas, l'absence de persistance des cellules CAR-T se traduit par une réémergence de cellules B, communément désignée comme perte d'aplasie B, témoignant de leur perte d'efficacité et du risque de ré-expansion de la maladie.

Enfin il a été montré pour le blinatumomab et les cellules CAR-T la nécessité de réduire la masse tumorale pour obtenir une meilleure efficacité. Dans le cas des cellules CAR-T, il faut également veiller à ne pas trop réduire la maladie résiduelle pour leur permettre d'agir, de s'expandre et de se maintenir dans le but de contrôler la leucémie.

LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ DES PATIENTS EN HÉMATOLOGIE ADULTE



Lucie LAEMMEL

Interne de Biologie médicale
CHU de Bordeaux

façon pratique les principes légaux inhérents à la proposition d'une préservation de la fertilité (PF), les effets des chimiothérapies sur les gamètes, les techniques de préservation, la contraception sous chimiothérapie et le suivi de la fertilité post-chimiothérapie. Les données présentées sont en accord avec les recommandations de l'InCa 2021², chez les patients adultes suivis en hématologie.

Les cancers hématologiques concernent 45 000 nouveaux patients chaque année en France métropolitaine et leur incidence est en augmentation¹. Les progrès thérapeutiques récents contribuent à améliorer la survie de nos patients et avec elle apparaît la nécessité de proposer la meilleure prise en charge de l' « après-cancer ». Parmi les questions centrales de la prise en charge des patients d'hématologie se pose celle d'un projet parental pour les patients en âge de procréer.

Cet article a pour objectif de détailler de



La PF appartient depuis 2004 aux techniques d'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) et répond donc à certaines règles notamment sur l'âge maximum pour en bénéficier. Un remboursement par la Sé-



curité Sociale est possible jusqu'au 60^{ème} anniversaire chez l'homme et 43^{ème} anniversaire chez la femme. À noter que les ovocytes et embryons sont utilisables jusqu'au 45^{ème} anniversaire chez la femme. Les tissus germinaux conservés au-delà de 45 ans sont utilisables jusqu'à 49 ans pour la restauration de la fonction hormonale.

Le code de la Santé Publique (article L2141-11) rappelle que « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil ou du prélève-

ment et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité ou en vue du rétablissement d'une fonction hormonale ». Le Plan Cancer 2014-2019, qui mettait notamment l'accent sur la vie après-cancer, conseille d'aborder la problématique de la préservation de la fertilité dès la consultation d'annonce. Cette recommandation a été également mise en avant dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2023.

Chez la femme

La toxicité des traitements sur la gamétogénèse repose à la fois sur des caractéristiques du traitement et de la patiente. Les trois principaux facteurs de risque d'altération de la fonction ovarienne sont l'âge de la patiente, le type de chimiothérapie et la dose totale de chimiothérapie.

La fonction ovarienne physiologique décline avec l'âge et la toxicité sera d'autant plus forte chez une femme de plus de 30-35 ans. Par ailleurs, toutes les chimiothérapies ne sont pas équivalentes en termes de gonadotoxicité. Elle est majeure pour les **agents alkylants** (cyclophosphamide, melphalan, busulfan, procarbazine, thiotépa) en raison de leur mode d'action non spécifique du cycle cellulaire et de leur impact sur les follicules ovariens en croissance et les ovocytes³. Il n'y a pas de risque de gonadotoxicité démontrée pour les anthracyclines, les antimétabolites, les dérivés du platine, les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche, l'etoposide et les thérapies ciblées. La toxicité est également dépendante de la **dose totale de chimiothérapie reçue**. Dans l'étude de Levine et al.⁴ qui s'est intéressée à la fertilité post-rémission de cancer, il a été retrouvé un risque significativement majoré d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) pour des doses de Cyclophosphamide (CED = dose équivalente de cyclophosphamide) supérieures 6 g/m² et de Procarbazine supérieures à 4 g/m², chez 2930 patientes ayant survécu à un cancer pédiatrique.

Ces différents éléments ont conduit à la recommandation de l'InCa de proposer de façon systématique une **consultation de préservation de la fertilité** pour toute patiente de moins de 38 ans devant recevoir un protocole de soins comprenant des agents alkylants bifonctionnels à haute toxicité ovarienne (procarbazine, cyclophosphamide, busulfan, melphalan). Entre 38 et 40 ans, il convient de discuter au cas par cas l'indication de préservation de la fertilité. L'InCa recommande également de doser l'AMH (hormone

anti-mulhérienne) au diagnostic de cancer de toute femme en âge de procréer. L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules en croissance. Son taux plasmatique est étroitement corrélé au compte échographique des follicules **antraux**⁵. Le dosage à distance sera utile pour l'évaluation du risque d'IOP.

En pratique, l'hématologue doit orienter la patiente vers un médecin spécialiste de la reproduction de son centre lors de l'introduction d'une chimiothérapie pourvoyeuse de gonadotoxicité mais peut informer la patiente des différentes techniques de préservation utilisées. Chez la femme pubère, il en existe trois principales : la cryoconservation ovocytaire après traitement de stimulation, la maturation in vitro, la cryoconservation embryonnaire et de tissu ovarien. La cryoconservation embryonnaire est peu réalisée en pratique car la réimplantation de l'embryon n'est pas possible si le couple est séparé ou l'un des membres décédés. L'objectif étant de préserver la fertilité de la patiente et non du couple, on propose en priorité les autres techniques.

Le choix va alors dépendre du degré d'urgence d'initiation de la chimiothérapie, de la gonadotoxicité présumée de la chimiothérapie à venir et du délai. En hématologie, la prise en charge doit souvent se faire en urgence ou dans un délai rapide de quelques jours. La technique de choix est alors la **cryopréservation de tissu ovarien**. Celle-ci se réalise au bloc opératoire, par coelioscopie et ne nécessite pas de stimulation ovarienne. Elle est indépendante du moment du cycle et repose sur la congélation d'ovocytes immatures au sein de leurs follicules. C'est également la seule technique à pouvoir être proposée si la chimiothérapie a déjà débuté. En effet, dans une étude prospective avec analyse rétrospective des données de 25 patientes traitées pour des hémopathies diverses, il n'a pas été retrouvé de différence en termes de retour à la

fonction ovarienne ni de grossesse entre les patientes pré-exposées ou non à la chimiothérapie au moment de la préservation⁶.

À l'issue de la prise en charge hématologique, le tissu ovarien est réimplanté et peut être à l'origine de grossesse spontanée. Dans une étude danoise rétrospective s'intéressant à 41 femmes traitées pour un cancer (dont 10 lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens) et ayant bénéficié d'une réimplantation de tissu ovarien cryopréservé, 32 ont déclaré avoir un désir de grossesse et 10 ont pu concevoir un enfant ou plus. Dans une méta-analyse s'intéressant au même type de population, le taux de femmes ayant eu un enfant après autogreffe de TO variait entre 25 et 33 %⁷.

Outre l'intérêt de restauration d'une fertilité, l'autogreffe de tissu ovarien permet une restauration de la fonction hormonale ovarienne dans 85 à 95 %⁷ des cas et donc de retarder l'apparition d'une ménopause précoce (syndrome climatérique, ostéoporose, risque cardiovasculaire, etc). Le retour de la fonction ovarienne, soit le retour des règles, a eu lieu en moyenne $4 \pm 1,5$ mois¹⁻⁸ après la greffe⁸.

Il existe cependant un risque de localisation ovarienne de la pathologie initiale. En hématologie, les cancers les plus à risque de localisation ovarienne sont les lymphomes de Burkitt et les leucémies aiguës⁹. Une analyse anatomopathologique est donc réalisée avant la réimplantation ainsi qu'une étude en biologie moléculaire pour s'assurer de l'absence de localisation de la maladie initiale. Concernant les patientes atteintes de leucémie aiguë, il est recommandé de réaliser la cryopréservation de tissu ovarien non pas au diagnostic mais à l'obtention de la rémission et notamment avant un conditionnement d'allogreffe.

Concernant les facteurs influençant l'efficacité de la technique, les données suggèrent qu'un âge supérieur à 35 ans lors de la cryoconserva-

tion de tissu ovarien semble altérer les taux de grossesse après greffe de tissu ovarien. Des taux de naissances de 28 % pour les femmes de moins de 35 ans et de 15 % pour les femmes de 35 ans et plus ont été rapportés dans une étude allemande analysant les données de 74 patientes traitées pour cancer¹⁰. En outre, la densité folliculaire du tissu greffé supérieure à 0,3 follicule/mm³ semble être corrélée à une meilleure reprise de la fonction ovarienne ainsi qu'à une incidence cumulée de grossesse plus élevée⁵.

En cas d'urgence, la maturation ovocytaire in vitro est une alternative consistant à récolter des ovocytes immatures sans stimulation, soit in vivo via ponction transvaginale soit ex vivo sur pièce d'ovariectomie. Il existe peu de données sur l'efficacité de cette technique en préservation de la fertilité.

Chez l'homme

Chez l'homme, la problématique de PF est moindre que chez la femme puisque la préservation est plus simple. L'InCa recommande donc de proposer **systematiquement** la préservation de spermatozoïdes par masturbation à tout homme pubère qui va bénéficier d'un traitement anticancéreux, indépendamment de sa toxicité. Le recueil se déroule au CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermé humain).

De façon pratique, il faut prévoir chez ces patients idéalement deux à trois recueils avec respect, dans

En cas de prise en charge hématologique non urgente, l'option de choix est la **cryoconservation ovocytaire**, nécessitant une stimulation ovarienne de 12 à 14 jours par injections quotidiennes d'hormones gonadotropes. Il convient de surveiller le risque thrombo-embolique et de récuser les patientes présentant des tumeurs hormono-dépendantes. Le recueil ovocytaire est ensuite réalisé au bloc opératoire par voie endovaginale avec congélation des ovocytes matures. En moyenne, 8 ovocytes matures sont obtenus par cycle de stimulation. Ces ovocytes sont ensuite fécondés in vitro (FIV) lorsque la patiente et son partenaire déclarent un désir de grossesse et en cas de succès, l'embryon recueilli est ensuite réimplanté.

Le succès de la technique est largement dépendant de l'âge de la patiente lors de la cryoconservation et du nombre d'ovocytes autoconser-

vés. Dans la publication de Cobo et al.¹¹, chez 1073 femmes suivies pour un cancer (64,6 % cancer du sein, 11,6 % lymphome de Hodgkin et 5,2 % lymphome non Hodgkinien) et ayant opté pour une PF par cryoconservation ovocytaire, le taux de naissance au décours de la FIV était nettement influencé par le nombre d'ovocytes collectés, ce chiffre dépendant lui-même de l'âge de la patiente. Le nombre d'ovocytes collectés varie en effet de 15,4 +/- 8,8 chez les femmes de moins de 26 ans à 9,9 +/- 8,0 chez les femmes de 36-40 ans. Toujours chez ces patientes suivies pour un cancer, le taux cumulé de natalité en fonction du nombre d'ovocyte obtenu variait de 9,1 % pour 5 ovocytes à 62 % pour 12 ovocytes.

C'est donc une technique efficace mais nécessitant un délai de trois à quatre semaines avant de débiter le traitement, rarement compatible avec les pathologies hématologiques.

la mesure du possible, d'un délai d'abstinence (rapports sexuels ou masturbation) de 2 à 7 jours. Les sérologies VIH, VHB (AgHBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc) et VHC doivent être inférieures à 6 mois. En cas de positivité des sérologies, un avis spécialisé est à demander.

Dans une large étude rétrospective conduite par les 23 CECOS régionaux¹² analysant les données de 4535 patients AJA d'un âge médian de 18 ans traités pour un cancer (dont 1720 lymphomes et 651 leucémies), 99 % des patients ont pu récolter un échantillon de sperme mais 388 de

ces prélèvements n'ont pas pu être congelés car defectueux (volume trop faible, hypomobilité des spermatozoïdes, oligo- ou azoospermie). De plus, il semblerait que l'existence même d'une maladie hématologique affecte la qualité du sperme. Dans une étude ayant recueilli les informations sur 257 patients suivis pour des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes non Hodgkiniens, le nombre de spermatozoïdes vivants et/ou mobiles est plus faible que dans le groupe contrôle, ajusté sur l'âge et la durée d'abstinence avant recueil¹³.

Contraception sous chimiothérapie

Chez la femme en âge de procréer traitée pour un cancer hématologique, la contraception a un double objectif : contraceptif et aménorrhiant, notamment dans un contexte thrombopénique. Les microprogestatifs continus ou les injections d'Enantone (agoniste de la GnRH) mensuelles sont recomman-

dées. La pilule œstro-progestative est à évaluer en fonction du risque thrombo-embolique. Le DIU (dispositif intra-utérin) est à proscrire en raison des risques de saignement et infectieux majorés.

Chez l'homme, le port du préservatif est conseillé afin de limiter le risque de passage de chimiothérapie par

le liquide séminal via les muqueuses du ou de la partenaire. Celui-ci est à poursuivre dans les 18-24 mois après la fin du traitement en raison des risques mutagènes théoriques¹⁴.

Suivi post-chimiothérapie

Il est conseillé d'assurer ce suivi par un médecin spécialiste de la reproduction.

Pour la femme, la récupération des cycles menstruels survient en général dans l'année suivant la fin de traitement, mais ne reflète pas la réserve ovarienne sous-jacente. Il est conseillé de doser l'AMH (hormone anti-mulhérienne) dans les 12 à 24 mois suivant la fin du traitement pour évaluer la risque d'IOP (insuffisance ovarienne prématurée). Il a été démontré qu'un taux d'AMH indétectable à la fin du traitement anticancéreux était prédictif d'une récupération ovarienne nulle avec survenue d'une IOP¹⁵.

Tout de même, si la patiente ne souhaite pas de grossesse, il convient de poursuivre une contraception car le risque de grossesse spontanée n'est pas nul.

Lorsque la préservation de la fertilité n'a pas pu être réalisée avant traitement, il est souhaitable de proposer une technique de PF à distance de la fin des traitements, par vitrification ovocytaire après stimulation ovarienne. Les critères d'éligibilité



reposent alors sur la reprise des cycles menstruels et des marqueurs de réserve ovarienne satisfaisants (à minima dosage de l'AMH, +/- associé au compte des follicules antraux par échographie pelvienne).

Pour l'homme, il est recommandé d'évaluer la reprise de la spermatogénèse et de la fonction endocrine

du testicule par spermogramme et dosage de la LH, FSH, testostérone et inhibine B dans l'année suivant le traitement. En raison du risque mutagène théorique, il est conseillé de poursuivre une contraception pendant 18-24 mois après la fin du traitement¹⁷.

En pratique

Des données récemment publiées permettent de répondre plus précisément aux questions des patients. Le **lymphome de Hodgkin (LH)** représente une des pathologies où la question de la fertilité se pose le plus en raison de la grande efficacité des traitements de chimiothérapie et l'âge jeune des patients¹⁸.

Les recommandations de l'ESMO¹⁹ classent les régimes de polychimiothérapie en trois groupes de gonadotoxicité qui sont fonction du risque d'aménorrhée qu'ils induisent. Le régime ABVD (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine), quel que soit le nombre de cures employées, est d'une gonadotoxicité faible et s'associe à un risque minime d'IOP. Le régime escBEACOPP (Bleomycine, etoposide, cyclophosphamide, prednisone, procarbazine)

contient des doses importantes de cyclophosphamide et de procarbazine, deux molécules gonadotoxiques. Les schémas n'employant pas plus de deux cures d'escBEACOPP appartiennent toutefois aussi à la catégorie des régimes à faible gonadotoxicité selon l'ESMO. En effet, il a été démontré que le risque d'aménorrhée était d'une manière générale très faible chez les patientes traitées selon un schéma « 2+2 » (2 cures d'escBEACOPP et 2 cures d'ABVD), avec un taux de retour de cycles et de grossesses comparables aux patientes traitées par ABVD seul, sauf chez les patientes de plus de 35 ans au moment du traitement²⁰.

Parmi les patients des essais allemands HD13 (ABVD vs AVD dans les LH localisés favorables), HD14 (4 cy-

cles d'ABVD versus 2 escBEACOPP + 2 ABVD dans les LH localisés défavorables) et HD15 (6-8 cycles escBEACOPP versus 8 cycles de BEACOPP-14 dans les LH avancés) ont pu être analysés 1323 patients par le groupe allemand²¹. On peut retenir de cette analyse trois messages :

- L'intensité de la chimiothérapie affecte les taux d'hormones circulants : chez les femmes, le taux d'AMH, reflet de la réserve ovarienne, est abaissé chez les patientes traitées par BEACOPP (tous âges) et les patientes de plus de 30 ans traitées par ABVD. Chez les hommes, les taux de FSH et d'inhibine B (marqueurs de la fertilité) sont abaissés chez la moitié des patients d'HD14 et chez 88 % des patients d'HD15.

- Le retour des règles survenait chez 90 % des patientes traitées pour un LH localisé favorable dans l'année suivant le traitement, tous âges confondus. Chez les patientes de plus de 30 ans traitées pour un LH défavorable, les règles réapparaissent de façon régulière chez 45 % des femmes.
- Les patients, hommes et femmes confondus, traités pour un LH avancé, présentent des taux de naissance plus bas que les patients des autres groupes. En effet, sur les 52 % de femmes et 32 % d'hommes d'HD15 qui déclaraient un désir d'enfant, seuls 15 % et 12 % respectivement ont rapporté la naissance d'un enfant dans les 4 ans post-traitement.

Concernant le schéma AHL2011 (eBEACOPP_{x2} + désescalade ABVD si TEP2 négatif) utilisé fréquemment en France pour les patients suivis pour un LH avancé, les données montrent que la désescalade sur une stratégie TEP guidée permet une diminution du risque d'insuffisance ovarienne prématurée pour les femmes et une qualité de sperme plus rapidement normalisée chez les hommes, par rapport au groupe sans désescalade²².

Dans les données de vie réelle, les registres des pays nord-européens sont d'une grande aide. Dans l'étude de Entrop et al.²³ ont été analysés les taux de naissance de plus de 2000 patients âgés de 18 à 40 ans, traités pour un lymphome de Hodgkin par ABVD ou BEACOPP entre 1995 et 2018 en Suède, Norvège et Danemark. Pour les 75 % des patients analysés ayant bénéficié d'un traitement par ABVD, les taux de naissance sont identiques à la population contrôle (51,8 naissances / 1000 personnes-années pour les femmes et 48,1 pour les hommes). Pour les patients traités par BEACOPP, les données sont également rassurantes pour les femmes (44,8 naissances / 1000 pers-années) mais ce chiffre descend à 25,1 naissances / 1000 pers-années pour les hommes traités par BEACOPP. À noter cependant

que ces chiffres concernent des patients ayant bénéficié de 6 à 8 cures de BEACOPP.

Dans une étude rétrospective multicentrique française publiée par Machet et al.²⁴ sur les 67 patientes traitées par ABVD pour un lymphome de Hodgkin, le taux de grossesse, le temps jusqu'à obtention d'une grossesse, les complications obstétricales et néonatales et les besoins en AMP étaient également similaires aux femmes contrôles.

L'utilisation plus large du BEACOP-Dac (Dacarbazine à la place de la Procarbazine), sans limiter l'efficacité du traitement²⁵ devrait encore diminuer les effets gonadotoxiques chez les patients traités pour un LH. Même si les équivalences de dose de cyclophosphamide (CED en anglais pour cyclophosphamide équivalent dose) des régimes BEACOPP et BEACOPDac restent proches, l'essai européen pédiatrique Euronet PHL C1 a démontré un impact positif et significatif de la substitution de la procarbazine par la dacarbazine sur la fonction ovarienne²⁶.

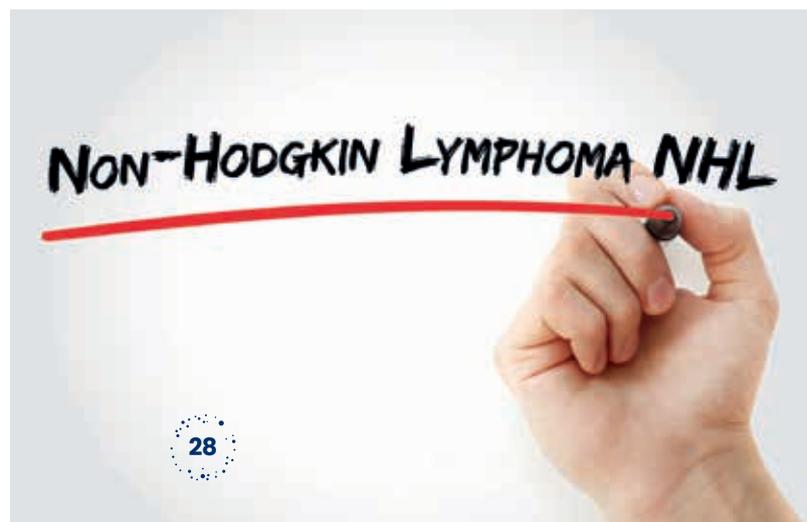
Dernièrement ont été rapportées à l'EHA 2024 les données d'efficacité²⁷ et de gonadotoxicité²⁸ du BrECADD (Brentuximab-Vedotin, Etoposide, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Dacarbazine, Dexaméthasone) en comparaison au eBEACOPP chez des patients traités en première ligne pour un LH avancé. L'objectif de l'abstract de Ferdinandus et al. était d'étudier le temps de récupération de la fonction gonadique après chimiothérapie. Cette altération était définie par un taux de FSH > 25 U/L chez la femme et > 15 U/L chez l'homme. Sur la cohorte de 1183 patients en âge de procréer (POCB en

anglais pour Patients of Childbearing Potential), soit les femmes < 40 ans et les hommes < 50 ans dont les taux de FSH étaient disponibles (N = 766), la récupération de la fonction gonadique à 3 ans de la chimiothérapie était significativement meilleure dans le groupe BrECADD (94 % vs 73 %, p<0,0001) et notamment chez les femmes de plus de 35 ans (83 % vs 23 %, p<0,0001). Plus de naissances ont été rapportées dans le groupe BrECADD que eBEACOPP (57 vs 38, maternité et paternité confondues) mais il est difficile de conclure en raison d'un suivi limité.

Chez les patientes suivies pour un LH, les deux paramètres guidant le choix de la technique de PF sont donc principalement le régime de chimiothérapie et l'âge de la patiente.

Concernant les patients jeunes suivis pour des **lymphomes non hodgkiniens (LNH)**, on peut noter que l'ESMO classe l'immunochimiothérapie R-CHOP comme à risque gonadotoxique intermédiaire pour les patients de plus de 35 ans et gonadotoxique faible pour les moins de 35 ans.

À nouveau dans un registre nord-européen²⁹, sur les 2090 patients âgés de 18 à 40 ans diagnostiqués d'un LNH, agressif (66 %) ou indolent (33 %), traités par chimiothérapie, il n'existe pas de différence significative sur le taux de naissance 10 ans après le diagnostic, que le lymphome soit agressif ou indolent. À noter cependant que ce taux est diminué pour les patients suivis pour LNH agressif dans les 3 premières années post-traitement (HR = 0,43 femmes, 0,61 homme), mais rejoint celui des contrôles (sujets sains) au-delà. Il n'a pas été observé



de différence pour les LNH indolents dans les 3 premières années post-traitement. On note également plus d'enfants nés via AMP pour les patients suivis pour LNH agressifs (hommes et femmes) et LNH indolents (hommes seulement) par rapport aux sujets sains.

Les régimes de chimiothérapie de conditionnement des **allogreffes et autogreffes** sont classées comme à haut risque gonadotoxique, et chez la femme, sans prendre en compte l'âge de la patiente. Leur toxicité est d'autant majorée en cas d'irradiation corporelle totale (ICT)³⁰.

Les patientes allogreffées présentent des difficultés à concevoir, puisque dans une étude française³¹, sur 63

patientes allogreffées avant l'âge de 35 ans, essentiellement pour une leucémie aiguë (29 patientes), 74 % présentent une IOP et ce risque augmente significativement en cas de conditionnement myéloablatif (MAC). Sur ces 63 patientes suivies en médiane pendant 12,2 ans, treize grossesses ont été rapportées, dont huit spontanées et cinq via AMP. Il est important de noter que presque la moitié des patientes ne désiraient pas de grossesse et déclaraient que la maladie et les traitements étaient en cause.

Dans une méta-analyse incluant 14 études et 744 patientes, le taux de femmes ayant débuté une grossesse après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

était estimé à 25% (N = 240) et après une allogreffe de CSH à 22 % (N = 198)³².

Chez les hommes allogreffés, il semble que l'âge jeune au moment de l'allogreffe (plus ou moins de 25 ans) et l'absence de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique permettent un meilleur retour à une spermatogénèse³³. Sur les 39 patients de l'étude, majeurs au moment de l'allogreffe et à plus de 2 ans de rémission complète post-greffe, 11 (28 %) retrouvaient une spermatogénèse, mais qui était anormale pour tous les patients avec la présence d'une téatospermie (anomalies morphologiques des spermatozoïdes).

Chez l'enfant

Quelques mots sur la prise en charge de la fertilité de l'enfant atteint de cancer, puisque la leucémie aiguë lymphoblastique est le premier cancer pédiatrique devant les tumeurs du SNC et les lymphomes³⁴.

Chez la petite fille prépubère, la seule technique disponible est la cryoconservation de tissu ovarien (CTO). La réutilisation du tissu ovarien à l'âge adulte est cependant rare. Dans une étude rétrospective française³⁵ analysant le devenir de 418 filles de moins de 15 ans ayant bénéficié d'une CTO entre 1998 et 2018 en parallèle du traitement de pathologies malignes et bénignes (76 pour leucémie aiguë), seules trois patientes ont bénéficié de la greffe du tissu ovarien au décours de la prise en charge oncologique : une pour induction de la puberté, deux pour restauration de la fertilité. Aucune grossesse n'a été rapportée au moment de la publication des résultats. Par ailleurs, peu de cas de grossesse après CTO chez les petites filles ont été publiés^{36, 37, 38}.

Concernant les grossesses rapportées chez des patientes traitées dans l'enfance pour un cancer pédiatrique, leur risque d'infertilité (défini comme l'absence de conception après plus d'un an d'essai) est retrouvé majoré dans une large étude rétrospective

américaine³⁹. Cette étude a porté sur 3551 patientes adultes traitées entre 1970 et 1981, en comparaison à un groupe contrôle de 1366 apparentées, avec un risque relatif d'infertilité de 1,48 [95% CI 1,23 – 1,78]. L'exposition aux agents alkylants et à la radiothérapie utérine était fortement corrélée à l'infertilité.

Chez le petit garçon prépubère il faut dans un premier temps caractériser sa maturation pubertaire, plus difficile à évaluer que chez la fille (apparition des premières règles). La spermatogénèse est en place à partir du stade III Tanner, c'est-à-dire un volume testiculaire supérieur à 5 mL, en général atteint à partir de 11 ans. Chez le garçon prépubère est proposée une conservation de la fertilité par prélèvement chirurgical d'un fragment testiculaire issu, le plus souvent, d'un seul testicule et qui sera congelé. Le testicule n'est pas retiré dans sa totalité et la croissance du volume du testicule opéré n'est pas modifiée⁴⁰. Les données de la littérature de l'utilisation de tissu testiculaire congelé rapportent uniquement des résultats en recherche fondamentale sur des modèles animaux^{41, 42}. La réutilisation du tissu est donc pour l'instant non réalisée en pratique courante.

Les hommes traités dans l'enfance pour un cancer pédiatrique présentent des altérations de la fertilité. La même équipe que dans la précédente étude menée chez les femmes s'est intéressée à la prévalence de l'infertilité chez des hommes survivants d'un cancer pédiatrique, en comparaison à leurs apparentés⁴³. Ces patients avaient également été diagnostiqués et traités entre 1970 et 1986. Parmi 938 patients, 46 % ont déclaré des problématiques d'infertilité, contre 17,5 % chez les apparentés (RR = 2,64 95% CI 1,88 – 3,70). La prévalence d'oligospermie et asthénozoospermie (diminution de la mobilité) était augmentée chez les patients.

Dans les deux sexes, le début de la puberté est surveillé cliniquement et biologiquement par les dosages hormonaux. Une supplémentation en hormones sexuelles peut être nécessaire en cas de retard pubertaire. Ce suivi est classiquement réalisé les pédiatres endocrinologues. Un cas de puberté induite par autogreffe de tissu ovarien a déjà été décrit⁴⁴.



Messages clés

- Recommandation de consultation de préservation de la fertilité pour tout patient de moins de 60 ans et toute patiente de moins de 43 ans qui va bénéficier d'un traitement d'une hémopathie.
- Dosage de l'AMH au diagnostic de cancer des femmes en âge de procréer.
- Gonadotoxicité majeure pour les agents alkylants, moindre pour les autres chimiothérapies.
- Plusieurs techniques de préservation de la fertilité chez la femme, à discuter en fonction de l'âge, du type et de la dose de chimiothérapie, du délai après la fin d'un traitement préalable reçu ainsi que du degré d'urgence d'initiation du traitement.
- Recueil de sperme à proposer systématiquement.
- Contraception masculine et féminine systématique pendant et dans les mois suivants le traitement.
- Suivi post-chimiothérapie par un médecin spécialiste de la reproduction.
- Données de vie réelle rassurantes chez les patients suivis pour un lymphome de Hodgkin.
- Peu de grossesse au décours d'une greffe de CSH.
- Infertilité majorée chez les patients traités pour un cancer pédiatrique dans l'enfance.

Remerciements aux Drs Carriere (gynécologue au CHU de Bordeaux) Chansel-Debordeaux (biologiste au CHU de Bordeaux) et Gayrard (oncopédiatre au CHU de Bordeaux) pour leur relecture.

Références

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
2. Recommandations InCa 2021 : Préservation de la fertilité chez les hommes et femmes atteints d'un cancer
3. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):673-693.
4. Nonsurgical premature menopause and reproductive implications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study." Levine et al. *Cancer*
5. Kelsey, T. W., R. A. Anderson, P. Wright, S. M. Nelson and W. H. Wallace (2012). "Datadriven assessment of the human ovarian reserve." *Mol Hum Reprod* 18(2): 79-87.
6. Poirot, C., A. Fortin, N. Dhedin, P. Brice, G. Socie, J. M. Lacorte, J. P. Akakpo, C. Genestie, J. P. Vernant, T. Leblanc, J. Gabarre, A. Delmer, Y. Badachi, V. Drouineaud, C. Chalas, S. Egels, P. Touraine, M. Dommergues, G. Lebegue, J. P. Wolf, F. Capron, G. Lefebvre and N. Boissel (2019b). "Post-transplant outcome of ovarian tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies." *Haematologica* 104(8): e360-e363.
7. Jensen, A. K., S. G. Kristensen, K. T. Macklon, J. V. Jeppesen, J. Fedder, E. Ernst and C. Y. Andersen (2015). "Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark." *Hum Reprod* 30(12): 2838-2845.
8. Pacheco, F. and K. Oktay (2017). "Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis." *Reprod Sci* 24(8): 1111-1120
9. Van der Ven, H., J. Liebenthron, M. Beckmann, B. Toth, M. Korell, J. Krussel, T. Frambach, M. Kupka, M. K. Hohl, K. Winkler-Crepaz, S. Seitz, A. Dogan, G. Griesinger, F. Haberlin, M. Henes, R. Schwab, M. Sutterlin, M. von Wolff and R. Dittrich (2016). "Ninetyfive orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates." *Hum Reprod* 31(9): 2031-2041.
10. Lotz, L., R. Dittrich, I. Hoffmann and M. W. Beckmann (2019). "Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy." *Clin Med Insights Reprod Health* 13: 1179558119867357.
11. "Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and non medical reasons", Cobo et al., *American Society for Reproductive Medicine* 2021
12. Dolmans, M. M., P. Jadoul, S. Gilliaux, C. A. Amorim, V. Luyckx, J. Squifflet, J. Donnez and A. Van Langendonck (2013). "A review of 15 years of ovarian tissue bank activities." *J Assist Reprod Genet* 30(3): 305-314.
13. Daudin, M., N. Rives, M. Walschaerts, V. Drouineaud, E. Szerman, I. Koscinski, F. Eustache, J. Saias-Magnan, A. PapaxanthosRoche, R. Cabry-Goubet, F. Brugnon, D. Le Lannou, C. Barthelemy, J. M. Rigot, T. Freour, I. Berthaut, S. Giscard d'Estaing, F. Touati, M. C. Melin-Blocquaux, O. Blagosklonov, C. Thomas, M. Benhamed, F. Schmitt, J. M. Kunstmann, P. Thonneau and L. Bujan (2015). "Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS)." *Fertil Steril* 103(2): 478-486.e471
14. Bujan, L., M. Walschaerts, F. Brugnon, M. Daudin, I. Berthaut, J. Auger, J. Saias, E. Szerman, N. Moinard, N. Rives and S. Hennebicq (2014). "Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CECOS network." *Fertil Steril* 102(3): 667-674.e663
15. Bujan, L., M. Walschaerts, N. Moinard, S. Hennebicq, J. Saias, F. Brugnon, J. Auger, I. Berthaut, E. Szerman, M. Daudin and N. Rives (2013). "Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network." *Fertil Steril* 100(3): 673-680

16. Anderson, R. A., J. Mansi, R. E. Coleman, D. J. A. Adamson and R. C. F. Leonard (2017). "The utility of anti-Mullerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer." *Eur J Cancer* 87: 58-64.
17. Martinez, G., M. Walschaerts, M. Le Mitouard, R. Borye, C. Thomas, J. Auger, I. Berthaut, F. Brugnon, M. Daudin, N. Moinard, C. Ravel, J. Saias, E. Szerman, N. Rives, S. Hennebicq and L. Bujan (2017). "Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network." *Fertil Steril* 107(2): 341-350 e345.
18. Skoetz, N.; Trelle, S.; Rancea, M.; Haverkamp, H.; Diehl, V.; Engert, A.; Borchmann, P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013, 14, 943-952.
19. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1664-1678. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.006
20. Berhinger et al. *JCO* 2012, Berhinger et al. *Annals of Oncology* 2012
21. Reiners, T. Schober, J. H. Renno, M. von Wolff, K. van der Ven, M. Kuehr, M. Fuchs, V. Diehl, A. Engert and P. Borchmann (2013). "Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials." *J Clin Oncol* 31(2): 231-239.
22. Gonadal Function Recovery in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011) Demeestere et al. *JCO* 2021
23. Reproduction patterns among classical Hodgkin lymphoma survivors treated with BEACOPP and ABVD in Sweden, Denmark and Norway—A population-based matched cohort study : Entrop et al. *IJC* avril 2023
24. Hodgkin lymphoma and female fertility: a multicenter study in women treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine, Machet et al. *Blood Advances* 2023
25. Anna Santarsieri, Emily Mitchell, Katherine Sturgess, Pauline Brice, Peter J. Campbell, George A. Follows. Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated Beacopp Dramatically Reduces the Post Treatment Haematopoietic Stem and Progenitor Cell Mutational Burden in Hodgkin Lymphoma Patients with No Apparent Loss of Clinical Efficacy. *Blood* 2023.
26. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, Bartelt JM, Beishuizen A, Boudjemaa S, Cepelova M, Claviez A, Daw S, Dieckmann K, Fernández-Teijeiro A, Fosså A, Gattenlöhner S, Georgi T, Hjalgrim LL, Hraskova A, Karlén J, Kluge R, Kurch L, Leblanc T, Mann G, Montravers F, Pears J, Pelz T, Rajić V, Ramsay AD, Stoevesandt D, Uyttebroeck A, Vordermark D, Körholz D, Hasenclever D, Wallace WH. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):125-137. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Feb;23(2):e59. PMID: 34895479; PMCID: PMC8716340.
27. EHA Library. Borchmann P. 06/13/2024; 422329; S225.
28. EHA Library. Ferdinandus J. 06/13/2024; 422332; S228.
29. Reproduction patterns among non-Hodgkin lymphoma survivors by subtype in Sweden, Denmark and Norway: A population-based matched cohort study, Entrop et al. *BJHaem* 2023.
30. Yasmin E, Mitchell R, Lane S. Preservation of fertility in teenagers and young adults treated for haematological malignancies. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e149-e160. doi:10.1016/S2352-3026(20)30324-0.
31. Sexuality- and Fertility-Related Issues in Women after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Forgeard et al, *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021).
32. Gerstl B, Sullivan E, Koch J, et al. Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4451-4460. doi:10.1007/s00520-019-05020-8.
33. Rovó A, Tichelli A, Passweg JR, et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. *Blood.* 2006;108(3):1100-1105. doi:10.1182/blood-2006-01-0176.
34. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques>
35. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98:630-637.
36. Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril.* 2018;109(1):48- 53.
37. Silber SJ, DeRosa M, Goldsmith S, Fan Y, Castleman L, Melnick J. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(12):2205- 2213.
38. Sonmez M, Ozkavukcu S, Sukur YE, Kankaya D, Arslan O. First pregnancy and live birth in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(8):2033-2043.
39. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):873-881. doi:10.1016/S1470-2045(13)70251-1.
40. Uijldert, M., A. Meissner, A. A. de Melker, A. M. M. van Pelt, M. D. van de Wetering, R. R. van Rijn, M. van Wely, F. van der Veen and S. Repping (2017). "Development of the testis in pre-pubertal boys with cancer after biopsy for fertility preservation." *Hum Reprod* 32(12): 2366-2372.
41. Fayomi, A. P., K. Peters, M. Sukhwani, H. Valli-Pulaski, G. Shetty, M. L. Meistrich, L. Houser, N. Robertson, V. Roberts, C. Ramsey, C. Hanna, J. D. Hennebold, I. Dobrinski and K. E. Orwig (2019). "Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring." *Science* 363(6433): 1314-1319.
42. Fayomi, A. P. and K. E. Orwig (2018). "Spermatogonial stem cells and spermatogenesis in mice, monkeys and men." *Stem Cell Res* 29: 207-214.
43. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):437-447. doi:10.1007/s11764-014-0354-6.
44. Poirot C, Abirached F, Piver P, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue, (2012) *The Lancet* S0140-6736(11)61781-9.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DRÉPANOCYTOSE ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS



Julien CLIQUOT^{1,2}

Interne de Biologie médicale
CHU de Reims

Relecture

Emmanuelle GUILLARD¹



Arthur COSTE^{3,4}

Interne en Hématologie
CHU de Reims

La drépanocytose et plus précisément les syndromes drépanocytaires majeurs forment un groupe de pathologies d'origine génétique héréditaire, de transmission autosomique récessive, affectant le gène codant pour la bêta-globine situé sur le chromosome 11. Il s'agit de la pathologie génétique la plus fréquente au monde avec une incidence qui prédomine sur le continent africain et en Asie du Sud-Est. Son incidence augmente en France et dans le monde¹⁶, l'espérance de vie en occident est toujours réduite⁹ et la mortalité chez les adultes jeunes reste élevée.

¹ Service d'hématologie biologique et de Biochimie, Pôle de Biologie Territoriale, CHU de Reims

² Faculté de Médecine, Université de Reims Champagne Ardennes

³ Service d'onco-hématologie, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims

⁴ Faculté de Pharmacie, Université de Reims Champagne Ardennes

Épidémiologie

Le Protocole National de Diagnostique et de Soins (PNDS) attribue une place majeure à la recherche de la drépanocytose dans le programme national de dépistage néonatal au troisième jour, dans l'éventualité où l'enfant fait partie des populations exposées à cette maladie.

En effet, la distribution géographique de la maladie concerne essentiellement les personnes d'origine africaine, antillaise et certaines parties du subcontinent indien. On observe

une colocalisation avec le paludisme dont l'expression hétérozygote AS protège des formes graves, en revanche les formes homozygotes drépanocytaires aggravent le pronostic lors d'une infection à *Plasmodium* spp^{4,10}.

En métropole, le dépistage est ciblé mais systématique dans les DROM-COM. En 2022, on retrouvait alors 1 dépistage positif sur 424 nouvelles naissances dans les DROM-COM contre 1 dépistage positif sur 613 en

métropole. Ce dépistage permet de mettre en évidence les syndromes drépanocytaires majeurs, les syndromes bêta-thalassémiques ainsi que des hétérozygoties avec une chaîne d'hémoglobine anormale associée à une chaîne normale².

En novembre 2022, la HAS recommande la généralisation du dépistage de la drépanocytose à la naissance. Celle-ci sera mise en place au 1^{er} octobre 2024 dans tous des CRDN.

Biologie de la drépanocytose

La forme physiologique majoritaire de l'hémoglobine : l'hémoglobine A (HbA), est formée par un tétramère de protéines avec deux chaînes d'alpha-globine et deux chaînes de bêta-globine ($\alpha 2\beta 2$).

L'hémoglobine S (HbS), anormale, résulte d'une mutation de substi-

tution T→A sur le dix-septième nucléotide du gène de la bêta-globine sur le chromosome 11, entraînant le remplacement d'un acide glutamique (acide aminé chargé) par une valine (acide aminé neutre). Au stade hétérozygote, un sujet atteint de drépanocytose est souvent asymptomatique. En revanche, un

patient homozygote est à surveiller car à risque de complications liées à une malformation érythrocytaire¹⁴.

En situation d'hypoxie, la protéine d'hémoglobine HbS se polymérise, altérant la forme et les propriétés mécaniques des érythrocytes et entraînant une dégradation de l'hé-

mo-rhéologie. Il en résulte une diminution de l'oxygénation sanguine et de la perfusion tissulaire ainsi que des obstructions capillaires responsables des complications de la maladie. L'acidose, l'hyperthermie ou la déshydratation sont d'importants facteurs de risque de complication.

La substitution de l'acide glutamique par une valine diminue la solubilité de l'HbS et conduit cette dernière à s'associer avec d'autres acides aminés d'une poche hydrophobe sur la chaîne β adjacente. De longs

polymères d'HbS s'assemblent ainsi en bandes parallèles pour former une structure hélicoïdale⁵. Après une période de latence conditionnée principalement par la concentration en HbS, la pression partielle en oxygène, la concentration en 2,3 DPG et le pH au sein de l'hématie, débute la double nucléation et l'élongation du noyau pour former le polymère d'HbS⁶.

Les fibres d'HbS rigidifient les cellules et tendent la membrane érythrocytaire par modification du cytosquelette entraînant une forme

particulière, plus fragile et la survenue de crises vaso-occlusives.

La durée de polymérisation conditionne la déformation de l'hématie et occasionne une importante poïkilocytose (fig1). La falciformation est par la suite entretenue par des perturbations hydroélectrolytiques érythrocytaires¹.

Toutes ces modifications réduisent la durée de vie de l'hématie de cent-vingt jours à une quinzaine de jours pour un drépanocyte¹⁴.

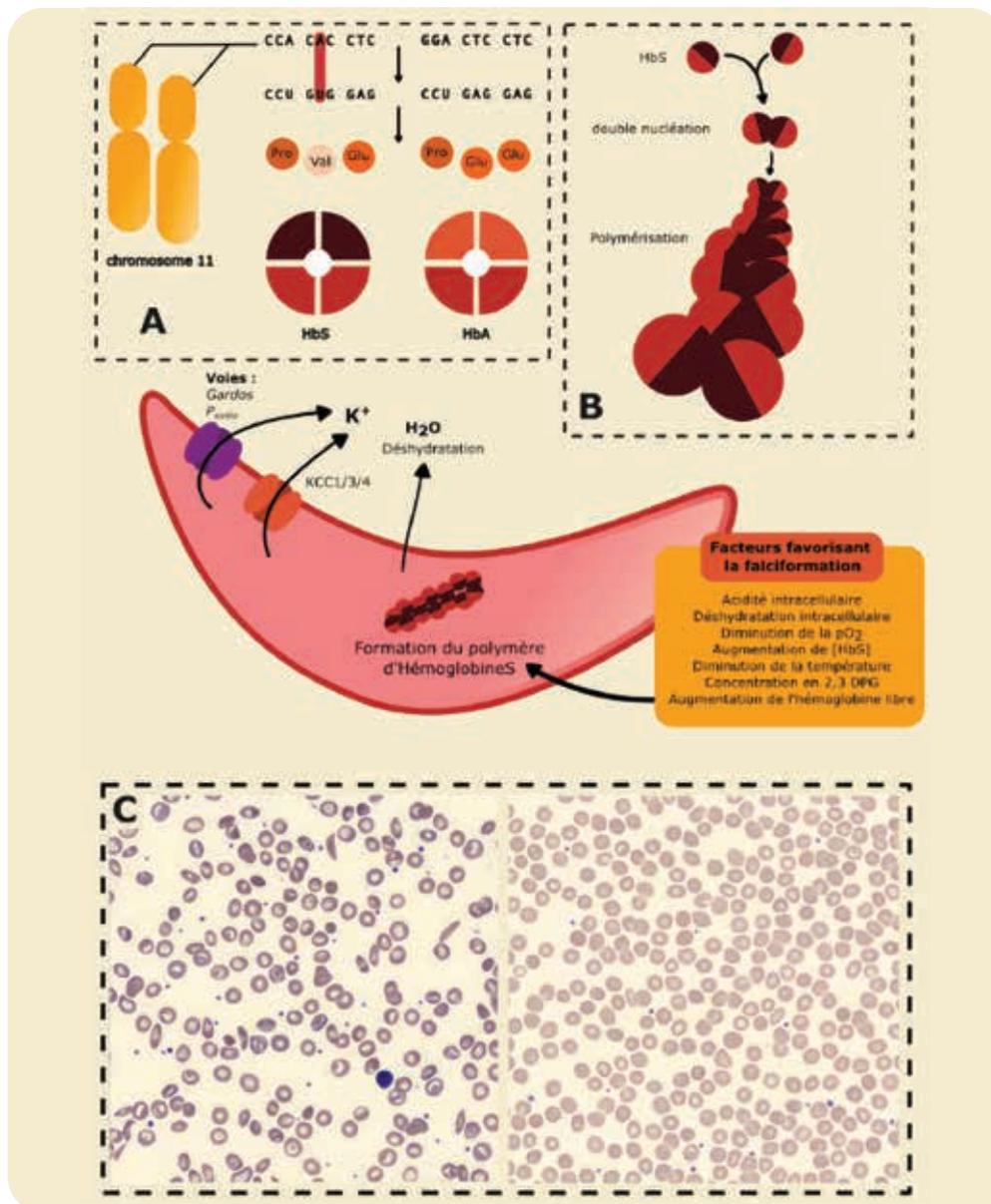


Figure 1

A : Conséquence de la substitution T → A sur le gène de la β globine sur le chromosome 11 et formation de l'hémoglobine S (HbS)

B : Formation des polymères d'HbS à partir des monomères grâce à la valine apolaire.

C : Comparaison de deux frottis sanguins entre un patient drépanocytaire à gauche et un patient ne présentant pas de mutation sur le gène de la β globine à droite.

Au centre : Falciformation d'une hématie et facteurs influençant la polymérisation de l'hémoglobine S. D'après⁷.

Complications de la drépanocytose

La gravité phénotypique clinique dépend du génotype du patient, de son âge et de ses éventuelles comorbidités. En effet, les patients porteurs d'un génotype homozygote SS ou S β ⁰ ont un risque de complications sévères et récurrentes plus élevé, et un risque de mortalité précoce à l'âge adulte.

Les complications de la drépanocytose, aiguës et chroniques, sont illustrées en Figure 2. Nous présenterons les plus fréquentes et les plus graves⁶.

Crises vaso-occlusives

La complication la plus fréquente de la drépanocytose est la crise vaso-occlusive qui se manifeste par un accès brutal de douleurs, osseuses ou non, d'intensité très importante. Ces douleurs sont liées à l'obstruction des capillaires dans différents organes qui entraîne une ischémie et éventuellement, après une période prolongée, une nécrose.

La prise en charge est souvent hospitalière en cas d'atteinte de certains organes (cardiomégalie, rétinopathie, insuffisance rénale, etc. (Figure 2)) ou d'échec de la prise en charge ambulatoire. La prise en charge à domicile comporte un repos dans un endroit chaud avec une hydratation quotidienne per os de 2 à 3 litres et la prise d'antalgiques de palier I ou II. En cas d'échec à 24h de cette stratégie, d'isolement social ou de gravité, le recours hospitalier s'impose dans lequel un bilan à la recherche d'un foyer infectieux associé, l'initiation d'antalgiques morphiniques par voie intraveineuse et une prévention de la thrombose par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) seront réalisés. Il est important d'évaluer la gravité clinique de la crise et sa tolérance en recherchant une défaillance hémodynamique ou d'organes.

Syndrome Thoracique Aigu, AVC et infarctus osseux ou splénique

Le syndrome thoracique aigu est la seconde cause de recours hospitalier et la première cause de mortalité dans la drépanocytose car la vaso-occlusion pulmonaire compromet l'oxygénation tissulaire. Il se manifeste une douleur thoracique, une dyspnée, une anomalie auscultatoire, ou une fièvre et peut se manifester par un infiltrat radiologique.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont également fréquents chez les patients drépanocytaires, particulièrement chez les enfants. Les signes cliniques sont très variables (paralysie, céphalées, aphasie, trouble de l'équilibre...) et sont souvent transitoires mais peuvent laisser de graves séquelles intellectuelles et/ou motrices.

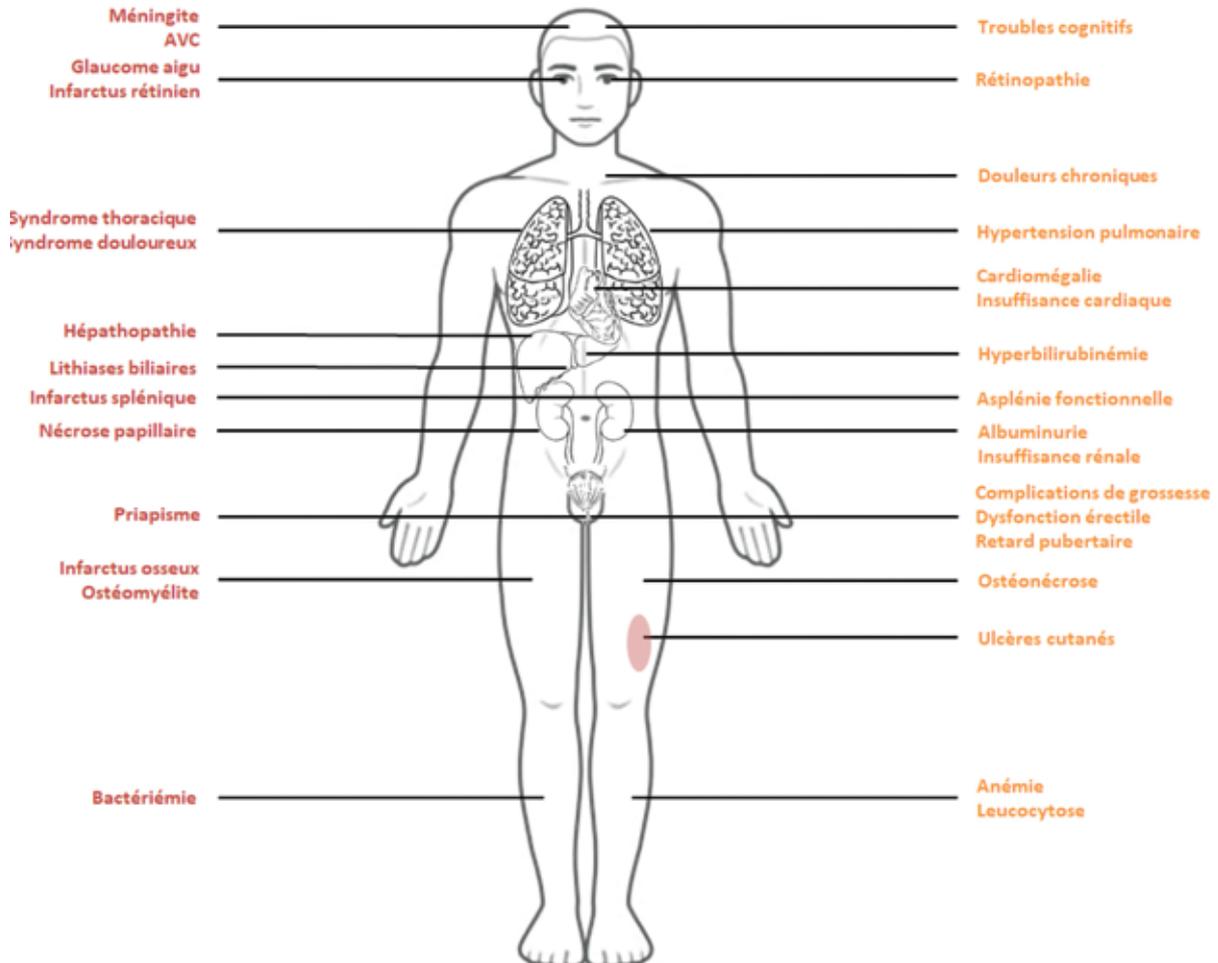


Figure 2 : Complications aiguës et chroniques de la drépanocytose⁷

Enfin, la répétition des crises vaso-occlusives peut in fine aboutir à une nécrose tissulaire en particulier osseuse ou organique souvent splénique.

Splénomégalie et anémie

Contrairement aux érythrocytes normaux dont la durée de vie avoisine quatre mois, les érythrocytes drépanocytaires ont une durée de vie d'une quinzaine de jours, ayant pour conséquence une anémie chronique.

Les patients drépanocytaires présentent une hémoglobine se situant entre 70 g/L et 90 g/L, elle peut être plus élevée chez les individus hétérozygotes composites SC et Sβ+. Toute baisse de plus de 20 g/L de l'hémoglobine définit une anémie aiguë dont la cause est le plus souvent une séquestration splénique aiguë liée à une majoration de la destruction des globules rouges anormaux.

L'infection par le parvovirus B19, virus à ADN monocaténaire, entraîne chez le sujet indemne d'hémoglobinopathie une suppression transitoire de l'érythropoïèse qui est, en général, peu profonde et peu symptomatique. En revanche, chez les patients drépanocytaires, l'anémie peut se majorer et nécessiter une hospitalisation pour transfusion. Chez les populations à risque, l'infection par

Plasmodium peut également être en cause. Les autres causes d'anémie, carencielle ou inflammatoire, peuvent se surajouter.

Il conviendra d'être attentif à l'hémochromatose secondaire chez les patients polytransfusés.

De nombreuses autres causes d'aggravation de l'anémie pourraient être citées, selon leur origine centrale ou périphérique¹².

Infections

Les jeunes enfants atteints de drépanocytose sont les plus exposés au risque infectieux. Celui-ci est lié à une augmentation de la séquestration splénique érythrocytaire et une diminution de la fonction splénique qui altère le fonctionnement du système immunitaire. Les infections les plus fréquentes sont les angiocholites, les cholécystites, les infections urinaires, ostéo-articulaires et pulmonaires.

Il est nécessaire de proposer une prophylaxie quotidienne avec une pénicilline (Oracilline généralement), jusqu'à l'âge de 5 à 6 ans, en absence de contre-indication.

Un respect rigoureux de la stratégie de vaccination est important afin de prévenir en particulier les infections bactériennes.

Ces mesures permettent également de réduire l'occurrence des crises vaso-occlusives qui sont favorisées par un état septique.

Priapisme

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose qui touche parfois les enfants et près d'un homme adulte sur deux et se caractérise dans sa forme aiguë par une absence de détumescence pénienne au-delà d'une heure. Il nécessite une prise en charge en urgence pour éviter une ischémie puis une sclérose des corps caverneux et in fine une impuissance irrémédiable et des troubles psychologiques. L'éducation thérapeutique des patients masculins, mêmes jeunes, est essentielle pour éviter les complications. La prise en charge thérapeutique repose sur la prise orale de 20 à 50 mg d'Etiléfrine si la tumescence perdure depuis moins d'une heure, dans le cas contraire de son injection en intra-caverneuse. En cas d'échec après deux injections séparées de 20 minutes il convient de recourir à une prise en charge hospitalière pour un drainage doux et en dernier recours un geste chirurgical.

Ulcères cutanés

Les ulcères cutanés sont une complication parfois invalidante de la drépanocytose. En effet, ils sont le plus souvent localisés dans la région péri-malléolaire ce qui peut limiter la mobilité. Il existe deux formes distinctes : des ulcères de petite taille, cicatrisant en quelques semaines ou mois, et de grands ulcères « malins », pouvant persister plusieurs années.

Traitements de la maladie

Le seul traitement curatif de référence actuellement disponible est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec donneur familial et post conditionnement myéloablatif par Busulfan, Cyclophosphamide et anti-thymoglobuline. Cependant, il s'agit d'un traitement très lourd nécessitant un bon état général et avec des effets secondaires nombreux et parfois graves, en particulier la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Pour cette raison, ce traitement est réservé aux enfants présentant des formes graves de la maladie.

L'hydroxycarbamide, ou hydroxyurée, est un traitement préventif de première ligne des complications vaso-occlusives de la drépanocytose et est indiquée dès l'âge de 2 ans. Son action permet d'accroître la concentration d'hémoglobine fœtale et de réduire les formes à risque de polymérisation composées d'hémoglobine HbS.

Il n'existe pas d'autres traitements préventifs des crises vaso-occlusives. En effet, l'EMA a recommandé de ne pas autoriser le lévoglutamide

(L-glutamine), censé réduire les effets du stress oxydatif, en raison d'une absence de démonstration de son efficacité et le crizanlizumab, un anticorps monoclonal bloquant la P-sélectine a vu son AMM retirée en 2023 suite à l'étude de phase III STAND qui n'a pas montré de bénéfice clinique¹⁵.

Réservé au traitement de l'anémie hémolytique sévère, le Voxelotor, un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S, est indiqué chez des patients âgés de plus de 12 ans.

De nouvelles pistes prometteuses sont toujours à l'étude avec la thérapie génique qui connaît un essor important depuis la fin des années 2010¹³. En pratique, deux techniques sont utilisées, la plus classique consiste en l'addition d'un gène dans les cellules cibles via un vecteur viral, la seconde

est l'édition du génome par modification d'un gène impliqué dans la maladie avec utilisation par exemple de CRISPR-Cas9. Très récemment, une nouvelle technologie est à l'étude : le "base editing" qui permet des modifications ponctuelles des séquences géniques sans passer par la cassure

de la séquence cible¹⁴. Les essais cliniques les plus récents et avancés ont validé l'efficacité de ces techniques. Il manque cependant du recul pour évaluer la durabilité et l'impact des modifications géniques de la lignée érythrocytaire et d'éventuels effets secondaires.

Conclusion

Les syndromes drépanocytaires sont des pathologies génétiques fréquentes dont les conséquences cliniques peuvent rapidement être graves et imposer le recours au système hospitalier. L'éducation thérapeutique est fondamentale dans la prise en charge du patient pour permettre une évaluation précoce de la gravité, une initiation rapide des thérapeutiques à domicile et une connaissance des complications liées à cette pathologie. La recherche fondamentale et clinique est très active et de nouvelles thérapeutiques innovantes sont en cours d'évaluation.

Références

1. Bugnara C, De Franceschi L, Alper SL. Inhibition of Ca(2+)-dependent K⁺ transport and cell dehydration in sickle erythrocytes by clotrimazole and other imidazole derivatives. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Jul 1 [cited 2024 Jul 24];92(1):520–6. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/116597>
2. Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal. Programme National du Dépistage Néonatal [Internet]. 2021. Available from: <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
3. Eaton WA. Hemoglobin S polymerization and sickle cell disease: A retrospective on the occasion of the 70th anniversary of Pauling's Science paper. *American J Hematol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];95(2):205–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25687>
4. Eleonore NLE, Cumber SN, Charlotte EE, Lucas EE, Edgar MML, Nkfusai CN, et al. Malaria in patients with sickle cell anaemia: burden, risk factors and outcome at the Laquintinie hospital, Cameroon. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];20(1):40. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4757-x>
5. Galkin O, Pan W, Filobelo L, Hirsch RE, Nagel RL, Vekilov PG. Two-Step Mechanism of Homogeneous Nucleation of Sickle Cell Hemoglobin Polymers. *Biophysical Journal* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jul 24];93(3):902–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349507713474>
6. Habibi A, Arlet JB, Stankovic G, Gellen-Dautremere J, Ribeil JA, Bartolucci P, et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 31];36(5):5S3–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866315600029>
7. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2024 Jun 16];4(1):18010. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201810>
8. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA* [Internet]. 2022 Jul 5 [cited 2024 May 31];328(1):57. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793821>
9. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2024 Jun 1];2(11):e1915374. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2755485>
10. Luzzatto L. SICKLE CELL ANAEMIA AND MALARIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct 3 [cited 2024 Jul 24];4(1):e2012065. Available from: <http://www.mjhid.org/index.php/mjh/article/view/2012.065>
11. Mayuranathan T, Newby GA, Feng R, Yao Y, Mayberry KD, Lazzarotto CR, et al. Potent and uniform fetal hemoglobin induction via base editing. *Nat Genet* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 3];55(7):1210–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-023-01434-7>
12. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, Umeh NI, De Montalembert M, Sahota P, et al. Clinical Outcomes Associated With Sickle Cell Trait: A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2024 Jul 24];169(9):619. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-1161>
13. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 2 [cited 2024 Jun 3];376(9):848–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609677>
14. Steinberg MH. 6 Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillière's Clinical Haematology* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jul 24];11(1):163–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0950353698800747>
15. Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (STAND). Identifier NCT03814746. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814746>
16. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Vilchis Tella V, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 5];10(8):e585–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302623001187>

LA BIOLOGIE DE LA LLC DU DIAGNOSTIC AUX MÉCANISMES D'ÉCHAPPEMENT AUX TRAITEMENTS



Arthur COSTE^{1,2}
Interne en Hématologie
CHU de Reims



Julien CLIQUOT^{3,5}
Interne de Biologie médicale
CHU de Reims

Relecture
Alexandre BUTELET^{2,3,4}
Anne QUINQUENEL^{1,2}

¹ Service d'onco-hématologie, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims

² Faculté de Médecine, Université de Reims Champagne Ardennes

³ Service d'hématologie biologique, Pôle de Biologie Territoriale, CHU de Reims

⁴ Centre de ressources et de compétences pour les maladies hémorragiques constitutionnelles, Filière MHEMO, CHU de Reims

⁵ Faculté de Pharmacie, Université de Reims Champagne Ardennes

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le syndrome lymphoprolifératif B mature le plus fréquent en occident avec en France 59 % de patients de sexe masculin et un âge médian au diagnostic de 71 ans²⁵. L'expression clinique et biologique, la réponse au traitement et son évolution sont hétérogènes. Il existe également une variabilité géographique de la prévalence et des caractéristiques cytogénétiques. Par exemple, en Asie du sud-est, la LLC est plus rare, elle atteint des patients plus jeunes et le pronostic est souvent plus sombre en raison d'un accès limité aux thérapeutiques innovantes²⁹.

Cette revue a pour objectif de présenter les principales caractéristiques biologiques et génétiques de la LLC, les traitements actuels et les mécanismes d'échappement.

Partie II : Biologie de la LLC

La LLC appartient aux néoplasies à lymphocytes B matures et se caractérise par une prolifération de lymphocytes de petite taille, à chromatine dense, ayant parfois un aspect en « carapace de tortue ». Le frottis sanguin met en évidence un tapis de lymphocytes lysés provoqué par l'étalement sur la lame, en raison de la fragilisation du cytosquelette du clone lymphocytaire pathologique : les ombres de Gumprecht ou Smudge cells en anglais¹⁶.

Avant la phase leucémique responsable de la maladie, il existe un stade de lymphocytose B monoclonale (MBL) initiée à partir d'une cellule souche hématopoïétique⁷, avec une sélection du clone au détriment des autres cellules lymphoïdes. Cette sélection a lieu lors de stimulations antigéniques particulières des lymphocytes B naïf dont le mécanisme est à ce jour mal défini. À partir de cette sélection émerge un clone de

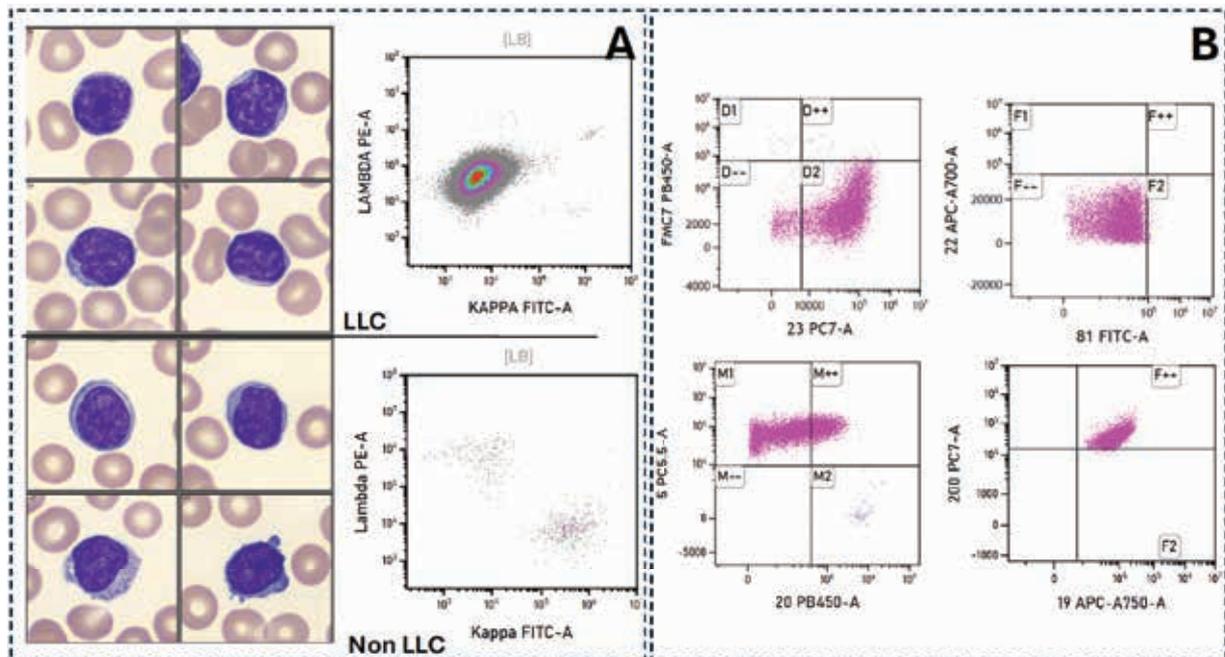
lymphocyte < 5 G/L donnant lieu à une MBL (monoclonale B-lymphocytosis) avant de passer au stade de LLC²³.

Le diagnostic de LLC est suspecté sur l'hémogramme et l'examen du frottis sanguin. L'immunophénotypage des lymphocytes circulants par cytométrie en flux permet de le confirmer. La monotypie est mise en évidence par le rapport d'expression des chaînes kappa et lambda des lympho-

cytes B du patient et l'identification des différentes protéines de surface (Clusters of Differentiation; CD) tels que définis par le score du Royal Marsden Hospital (RMH) ou score de Matutes. La positivité des marqueurs "pan-B" matures (CD19, CD20, CD22) et la monotypie des chaînes de surface en général à faible expression

caractérise la lymphocytose. Le CD5, marqueur pan-T, est très fréquemment retrouvé dans les LLC ainsi que dans les lymphomes du manteau. Si le rôle de ce récepteur n'est pas complètement élucidé, on sait qu'il est impliqué dans la transduction du signal de la voie du BCR (récepteurs des cellules B)²⁶.

Les principaux marqueurs consensuels CD19, CD5, CD20, CD23, kappa et lambda doivent être recherchés devant une suspicion de LLC et CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10, ainsi que ROR1 qui peuvent servir de marqueurs additionnels²⁶. Le diagnostic de LLC est positif pour un score RMH de 4 ou 5¹⁹.



Panneau A : Profil comparatif entre un patient avec une LLC (en haut) et un sujet sain (ou non LLC) (en bas). Comparaison de la morphologie des lymphocytes au frottis sanguin, les lymphocytes de LLC d'allure monomorphe à petit lymphocyte à chromatine mottée en "carapace de tortue" et expression d'une monotypie de l'immunoglobuline de surface.
Panneau B : Profil d'expression phénotypique d'un patient connu avec une LLC typique avec un score RMH de 5. Le marqueur CD81 et CD200 peuvent aussi être utilisés pour le diagnostic.

La prolifération de ces petits lymphocytes dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires voire dans d'autres compartiments est modulée par la génétique de la cellule mais également par l'influence de son microenvironnement.

Les anomalies cytogénétiques habituellement retrouvées par hybridation de sonde fluorescente in situ (FISH) sont : une délétion 13q14 (50-60 %), une trisomie 12 (15-20 %), une délétion 11q23 (10-20 %) et une délétion 17p (5-10 %). Ces anomalies ont une valeur pronostique importante et permettent parfois de définir une cible thérapeutique voire d'éventuels phénotypes de résistance moléculaire à certaines chimiothérapies¹⁵.

Il est également essentiel d'établir le statut mutationnel des gènes codant les régions variables des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgVH)⁴. La distinction entre les formes IgVH mutées et non mutées permet d'affiner le pronostic et l'évolution de la pathologie. En effet, les lymphocytes qui ont mûri dans le centre germinatif ganglionnaire, ont une meilleure réponse aux chimiothérapies contrairement aux formes IgVH non mutées dont l'évolution est plus agressive¹⁰. Enfin, la transformation de la maladie chronique en lymphome B agressif ou syndrome de Richter, est associée dans près de 9 cas sur 10 à une mutation de TP53, NOTCH1, MYC ou CDKN2A⁶ qu'il est important de rechercher lors du diagnostic. En pratique courante on ne recherche que TP53.

Les modifications épigénétiques sont également explorées pour préciser leur place dans la physiopathologie de la maladie. Au cours de l'évolution des lymphocytes B, le méthylome se modifie avec une déméthylation des promoteurs de nombreux facteurs de transcription critiques lors de la prolifération et la différenciation des cellules matures^{14, 17}.

Cet état de méthylation serait distinct entre les patients exempts de la maladie et ceux atteints qui présenteraient une hypométhylation¹³. Plusieurs sous-types moléculaires de LLC ont été récemment décrits par l'étude de l'épigénome permettant une meilleure appréciation du pronostic¹¹.

Le rôle du micro-environnement des organes lymphoïdes est essentiel par les différents échanges moléculaires qui s'y produisent (Figure 1). En effet, le mésenchyme et des macrophages nurse-like permettent

d'activer la voie du BCR. Cette voie est habituellement activée après un contact avec un autre lymphocyte ou en réponse à la présentation d'antigène mais elle favorise également la prolifération tumorale

pathologique⁴. Ces interactions intercellulaires sont médiées par des récepteurs solides mais aussi par des agents solubles (chimiokines, cytokines) voire par une sécrétion vésiculaire⁸.

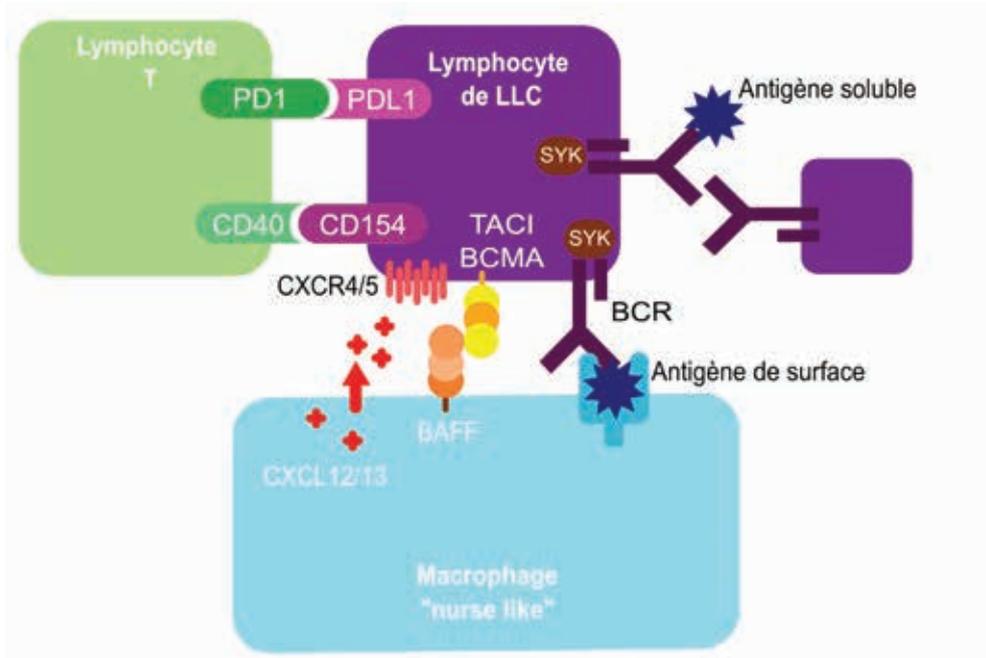


Figure 1 : Impact du microenvironnement tumoral sur la prolifération, la survie et l'immortalité des lymphocytes de LLC. Simplifié de [8] et [3]. TACI : (Transmembrane activator and CAML interactor, BCMA : B-cell maturation antigen, BCR : B-cell receptor, BAFF : B-cell activating factor, CXC : chemokine receptor)

Partie III : enjeux de la prise en charge dans la LLC

La prise en charge thérapeutique de la LLC a été révolutionnée au cours des dernières décennies par le développement des thérapies ciblées. Elle est aujourd'hui très bien codifiée tant en Europe²⁵, Figure 2, qu'en Amérique du nord²².

L'initiation d'un traitement concerne les patients avec une maladie initiale de stade A ou B de Binet en évolution ou les patients d'emblée de stade C en raison de cytopénies ou d'une masse tumorale importante².

Les immunothérapies ont émergé à la fin des années 1990, avec les anti CD20 et principalement le rituximab. Le principal effet indésirable grave de cet anticorps monoclonal est le syndrome de relargage cytokinique³⁰. Il est aujourd'hui supplanté par l'Obinutuzumab qui possède une action anti-CD20 supérieure dans la LLC et le lymphome folliculaire²⁰.

L'avènement des thérapies ciblées a été marqué par l'introduction d'inhibiteurs dirigés contre des kinases intermédiaires de signalisation de la voie du BCR et en particulier la Bruton Tyrosine Kinase (BTK)²⁴ (Figure 3). La molécule de première génération inhibant la BTK (BTKi) est l'ibrutinib qui est un inhibiteur irréversible par liaison covalente à la cystéine 481 de la BTK dans le site de liaison à l'ATP. L'essai RESONATE²¹ a permis de montrer la supériorité de l'ibrutinib face à une immunothérapie anti-CD20 chez les patients en rechute.

Cependant, la BTK n'est pas uniquement impliquée dans la voie de signalisation du BCR mais aussi dans des voies de récepteurs aux chimiokines, aux intégrines ou des TLR. Ces cibles secondaires sont responsables d'effets secondaires indésirables (par effet de classe ou inhibition d'autres kinases), en par-

ticulier cardiovasculaires avec des cas d'arythmie cardiaque, d'hypertension ou de syndromes hémorragiques⁵.

Des BTKi de nouvelle génération ayant une meilleure spécificité ont été développés tels que l'acalabrutinib et le zanubrutinib qui offrent un meilleur profil de tolérance, en particulier cardiovasculaire. L'efficacité de ces molécules a été validée en première ligne par les essais ELEVATE TN²⁷ et SEQUOIA²⁸. Une molécule réversible de troisième génération le Pirtobrutinib est en cours d'étude, principalement chez les patients en rechute ou réfractaires¹⁸.

Il a été également démontré que les lymphocytes B sur-expriment la protéine anti-apoptotique BCL2 (B Cell Lymphoma 2 initialement découverte dans le lymphome folliculaire). BCL2 séquestre certaines protéines

pro-apoptotiques ce qui augmente la survie du clone tumoral. De nouvelles thérapies ciblées inhibant la sur-expression de BCL2, le Venetoclax, permettent de restaurer la sensibilité aux protéines pro-apoptotiques BAX et BAK. Ces protéines ont pour rôle de perméabiliser la membrane mitochondriale et de

libérer le cytochrome c entraînant l'apoptose cellulaire. L'effet secondaire le plus grave, mais relativement rare, est un syndrome de lyse tumorale pour lequel une escalade de dose prudente est nécessaire avec surveillance biologique et hydratation. Les neutropénies induites sont plus fréquentes.

Avant l'initiation d'une première ligne de traitement, il est nécessaire de réaliser une analyse des facteurs prédictifs afin de choisir le meilleur traitement (Tableau 1).

Examens obligatoires	Hémogramme (NFS) avec frottis sanguin Immunophénotypage lymphocytaire sanguin Test de Coombs Électrophorèse des protéines sériques Dosage de la β 2microglobuline Recherche de délétion 11q en FISH Recherche de délétion 17p en FISH Statut mutationnel IGHV Recherche de mutation de TP53 Tomodensitométrie TAP
Examens recommandés	Caryotype Recherche de trisomie 12 en FISH Recherche de délétion 13q en FISH
Examens non recommandés ou liés à des essais cliniques	NGS ciblé (NOTCH, SF3B1, BIRC3, ATM...)

Le profil du patient : antécédents, co-médications, préférences entre un traitement fixe ou continu entre également en considération. Ainsi, en cas d'anomalie de TP53 (délétion 17p par FISH qui concerne environ 10 % des patients en première ligne), les iBTK sont le traitement de référence en l'absence de contre-indication. En l'absence

d'anomalie de TP53, le choix du traitement dépend du statut mutationnel IGHV. Chez les patients IGHV muté, un traitement par Obinutuzumab et Venetoclax pour une durée fixe de un an est privilégié, ayant permis l'obtention de réponses très prolongées chez ces patients avec un profil de tolérance très correct¹.

En cas de statut mutationnel IGHV non muté, des traitements de type BTKi en continu ou des combinaisons à durée fixe de type Ibrutinib + Venetoclax ou Obinutuzumab + Venetoclax peuvent être proposés, et doivent être discutés avec le patient.

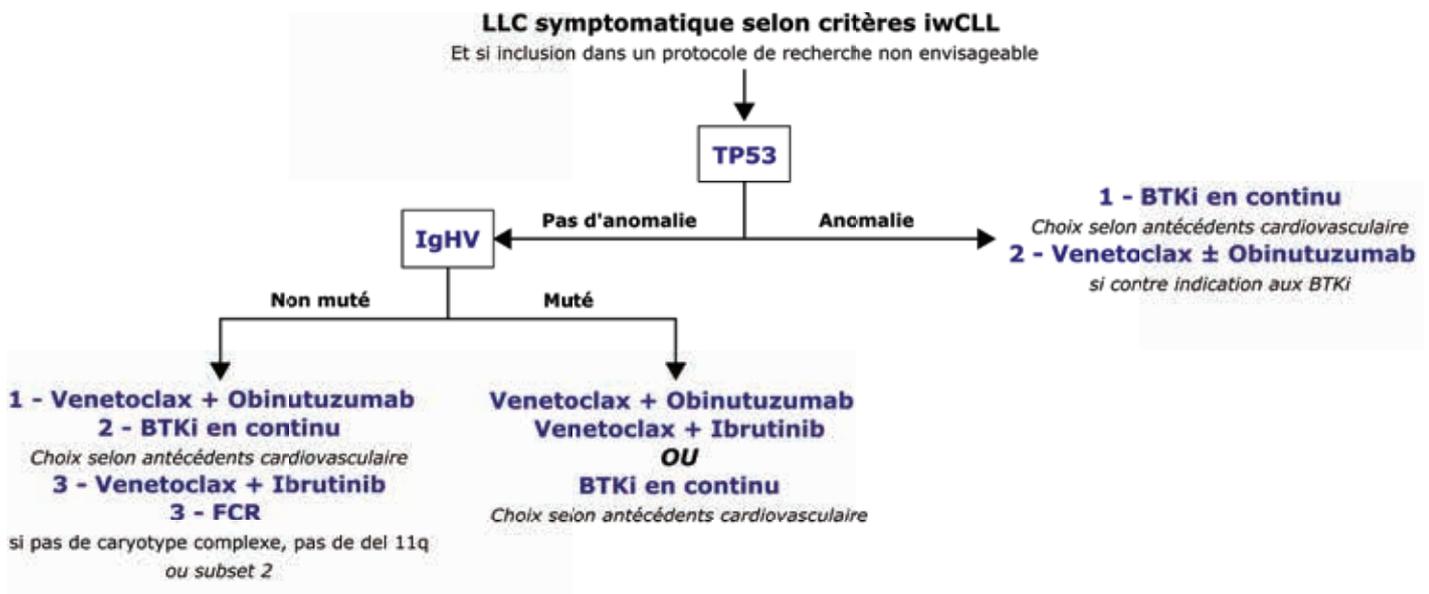


Figure 2 : Recommandations de première ligne pour la prise en charge de la LLC

Différents mécanismes de résistance de la maladie aux thérapies ciblées ont émergé ces dernières années et deviennent un enjeu important lors de la prise en charge des formes réfractaires ou récidivantes.

Ces résistances impliquent 3 mécanismes principaux qui peuvent se conjuguer : une modification de la cible, un court-circuitage des voies d'activation et une action du microenvironnement tumoral (Figure 1). Les stratégies d'évitement de ces mutations sont basées sur une adaptation posologique, la rotation, le séquençage ou la combinaison des thérapeutiques, la pause thérapeutique ou l'utilisation de nouveaux traitements.

En effet, il a été montré des mutations des voies de signalisation du BCR chez des patients traités en continu par BTKi²¹.

La prise en charge dans le contexte de maladie réfractaire ou en rechute dépend des thérapeutiques précédemment utilisées. Il est important de différencier les patients « exposés » à une classe médicamenteuse, ayant arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable ou de façon programmée, des patients « réfractaires » à une classe thérapeutique c'est-à-dire ayant progressé sous traitement. Les patients « double-réfractaires » aux BTKi et au Venetoclax ont un pronostic sombre et représentent actuellement, au même titre que le syndrome de Richter, le principal défi dans la prise en charge de la LLC.

Dans ces situations, un essai thérapeutique doit être privilégié afin d'accéder à de nouvelles classes thérapeutiques : inhibiteurs de BTK non covalents (pirtobrutinib), BTK-dégénérateurs, anticorps bi-spécifiques anti CD3x anti-CD20.

L'idelalisib, inhibiteur de la PI3K delta dont le développement a été limité par une toxicité conséquente, n'a plus qu'une utilisation ponctuelle dans cette indication.

Les résultats des CAR-T cells anti-CD19 sont, à ce jour, décevants dans la LLC, et l'allogreffe doit être proposée aux patients éligibles.

La figure 3 résume les stratégies thérapeutiques en rechute.

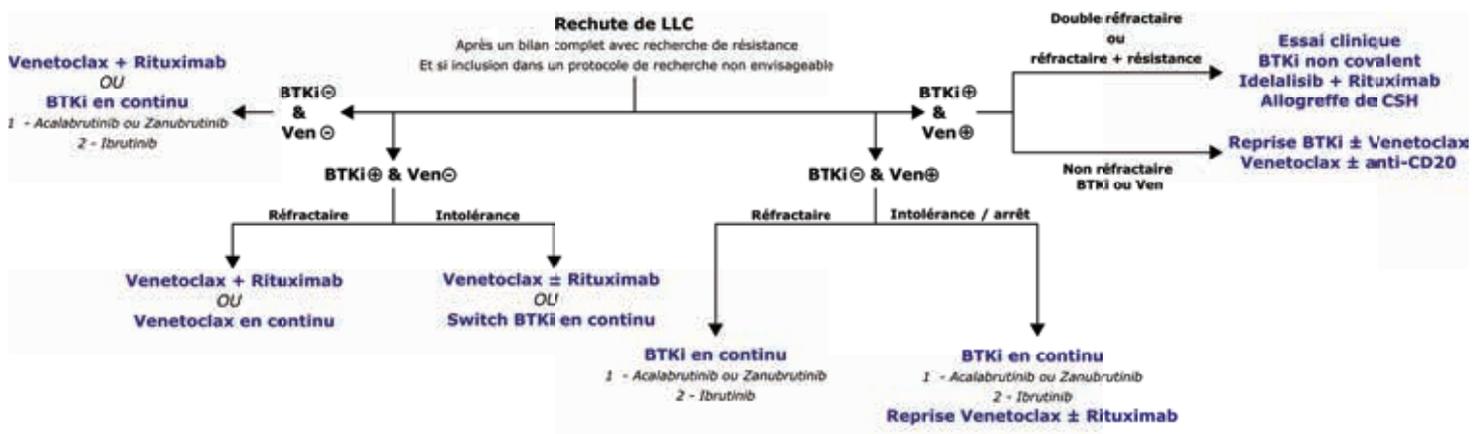


Figure 3 : Recommandation de prise en charge dans le contexte de rechute de la LLC

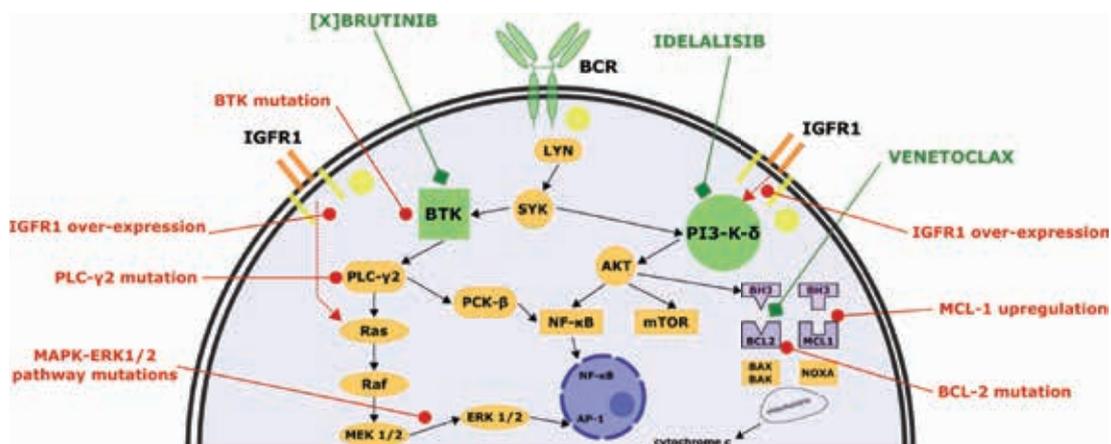


Figure 4. : Voies de signalisation cellulaire impliquées dans la LLC et dans la résistance thérapeutique. Fatima N et al., CDR, 2020⁹

Enfin, en absence de traitement par chimiothérapie, les patients atteints de LLC ont une prise en charge et un suivi ambulatoire qui doit être aussi complet et régulier que possible avec évaluation de leur qualité de vie pour permettre la prévention et le dépistage d'une résistance au traitement ou d'un échappement thérapeutique.

Le suivi régulier est indispensable et permet d'évaluer le risque d'évolution vers un syndrome de Richter à

savoir la transformation de la LLC en lymphome B diffus à grandes cellules.

Par ailleurs, la LLC favorise la survenue d'infections notamment par l'apparition fréquente d'une hypogammaglobulinémie au cours de la maladie. La vaccination régulière est indissociable de la prise en charge et constitue un enjeu majeur de la prévention des événements infectieux.

L'hypogammaglobulinémie associée à la LLC constitue un facteur de risque majeur d'infections potentiellement graves. La vaccination régulière (pneumocoque, haemophilus, grippe, COVID) des patients est donc un enjeu important pour la prévention des événements infectieux.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique de la LLC a été révolutionnée ces dernières années permettant de s'affranchir de la chimiothérapie et de ses effets secondaires. L'efficacité des thérapies ciblées et leur bonne tolérance clinique permettent une administration et un suivi simplifié. Cependant les résistances et les pertes d'efficacité des thérapies ciblées ainsi que la transformation en lymphome de haut grade demeurent un défi dans cette pathologie. Ces mécanismes sont directement liés à l'influence du microenvironnement tumoral et à des interactions cellulaires entraînant l'apparition de mutations génétiques et de modifications épigénétiques.

Références

1. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 27];21(9):1188–200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520304435>
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Pigué H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198–206.
3. Burger JA. Nurture versus Nature: The Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* [Internet]. 2011 Dec 10 [cited 2024 Jul 27];2011(1):96–103. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2011/1/96/96992/Nurture-versus-Nature-The-Microenvironment-in>
4. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 17 [cited 2024 May 31];373(25):2425–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509388>
5. Chen ST, Azali L, Rosen L, Zhao Q, Wiczler T, Palettas M, et al. Hypertension and incident cardiovascular events after next-generation BTKi therapy initiation. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 11];15(1):92. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01302-7>
6. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, Rossi D, Rancoita PMV, Strefford JC, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2024 Jul 27];122(15):2673–82. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/122/15/2673/31852/Two-main-genetic-pathways-lead-to-the>
7. Dighiero G. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis — A Frequent Premalignant Condition. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Aug 7 [cited 2024 Jul 27];359(6):638–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMe0804663>
8. Dubois N, Crompton E, Meuleman N, Bron D, Lagneaux L, Stamatopoulos B. Importance of Crosstalk Between Chronic Lymphocytic Leukemia Cells and the Stromal Microenvironment: Direct Contact, Soluble Factors, and Extracellular Vesicles. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Aug 19 [cited 2024 Jul 27];10:1422. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01422/full>
9. Fatima N, Crassini KR, Thurgood L, Shen Y, Christopherson RI, Kuss B, et al. Therapeutic approaches and drug-resistance in chronic lymphocytic leukaemia. *CDR* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2019.111>
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig (VH) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848–54.
11. Knisbacher BA, Lin Z, Hahn CK, Nadeu F, Duran-Ferrer M, Stevenson KE, et al. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 27];54(11):1664–74. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01140-w>
12. Kretzmer H, Biran A, Purroy N, Lemvigh CK, Clement K, Gruber M, et al. Preneoplastic Alterations Define CLL DNA Methylome and Persist through Disease Progression and Therapy. *Blood Cancer Discovery* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jul 27];2(1):54–69. Available from: <https://aacrjournals.org/bloodcancerdiscov/article/2/1/54/35203/Preneoplastic-Alterations-Define-CLL-DNA-Methylome>
13. Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jul 27];44(11):1236–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.2443>

14. Kulis M, Merkel A, Heath S, Queirós AC, Schuyler RP, Castellano G, et al. Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation. *Nat Genet* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 27];47(7):746–56. Available from: <https://www.nature.com/articles/ng.3291>
15. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 23];526(7574):525–30. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature15395>
16. Marionneaux SM, Keohane EM, Lamanna N, King TC, Mehta SR. Smudge Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathophysiology, Laboratory Considerations, and Clinical Significance. *Laboratory Medicine* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jul 27];52(5):426–38. Available from: <https://academic.oup.com/labmed/article/52/5/426/6126033>
17. Martin-Subero JI, Oakes CC. Charting the dynamic epigenome during B-cell development. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 27];51:139–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X17301773>
18. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Jul 6 [cited 2024 May 31];389(1):33–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2300696>
19. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994 Oct;8(10):1640–5.
20. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* [Internet]. 2010 Jun 3 [cited 2024 May 28];115(22):4393–402. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/115/22/4393/27384/Increasing-the-efficacy-of-CD20-antibody-therapy>
21. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American J Hematol* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 28];94(12):1353–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25638>
22. Nasnas P, Cerchione C, Musuraca G, Martinelli G, Ferrajoli A. How I Manage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Reports* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 31];15(3):454–64. Available from: <https://www.mdpi.com/2038-8330/15/3/47>
23. Ng A, Chiorazzi N. Potential Relevance of B-cell Maturation Pathways in Defining the Cell(s) of Origin for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 27];35(4):665–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858821000344>
24. Palma M, Mulder TA, Österborg A. BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Biological Activity and Immune Effects. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 31];12:686768. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.686768/full>
25. Quinquenel A, Aurrant-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *HemaSphere* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 25];4(5):e473. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/HS9.0000000000000473>
26. Rawstron AC, Kreuzer K, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry Part B Clinical* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 27];94(1):121–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cyto.b.21595>
27. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 28];36(4):1171–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01485-x>
28. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 27];23(8):1031–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204522002935>
29. Tejaswi V, Lad DP, Jindal N, Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: Real-World Data From India. *JCO Global Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 23];(6):866–72. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.20.00032>
30. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999 Oct 1;94(7):2217–24.
31. Woyach JA, Ghia P, Byrd JC, Ahn IE, Moreno C, O'Brien SM, et al. B-cell Receptor Pathway Mutations Are Infrequent in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia on Continuous Ibrutinib Therapy. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2023 Aug 15 [cited 2024 Jun 11];29(16):3065–73. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/16/3065/728234/B-cell-Receptor-Pathway-Mutations-Are-Infrequent>

LA MALADIE RÉSIDUELLE, UN MARQUEUR PRÉDICTIF DU DEVENIR DES PATIENTS EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT D'UN LYMPHOME FOLLICULAIRE

UNE ANALYSE PROSPECTIVE DE L'ÉTUDE GALLIUM DE PHASE 3

MINIMAL RESIDUAL DISEASE STATUS PREDICTS OUTCOME IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA: A PROSPECTIVE ANALYSIS OF THE PHASE III GALLIUM STUDY

Pott C, Jurinovic V, Trotman J, et al. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(5):550-61.



Bénédicte PIRON

Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Introduction

Rationnel de l'étude

L'étude GALLIUM est un essai clinique randomisé et multicentrique conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité de différents régimes de traitement en première ligne pour les patients atteints de lymphome folliculaire (FL)¹. L'objectif principal de cette analyse spécifique est d'examiner la maladie résiduelle minimale/détectable (MRD) en tant que facteur prédictif de l'issue clinique chez ces patients².

Méthodes

Les patients ont reçu un traitement initial avec soit de l'obinutuzumab (Ga101) soit du rituximab, en combinaison avec la bendamustine, ou avec une chimiothérapie com-

prenant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP), ou cyclophosphamide, vincristine et prednisone (CVP). Ceux qui ont répondu au traitement initial ont ensuite reçu un traitement d'entretien avec le même anticorps anti-CD20. La MRD a été mesurée à 10-5 à des moments définis : à mi-parcours de l'induction (MI) en sanguin, à la fin de l'induction (EOI) en sanguin et médullaire, puis tous les 4 à 6 mois en sanguin exclusivement pendant l'entretien et le suivi. La MRD était mesurée en PCR quantitative (qPCR) pour la détection de la translocation t(14 ;18) et/ou un réarrangement clonal des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines³.

Résultats

La positivité de la MRD était associée à une survie sans progression (SSP) plus courte à l'IM (rapport de risque [RR], 3,03 [IC à 95 %, 2,07 à 4,45] ; p < 0,0001) et à l'EOT (RR, 2,25

[IC à 95 %, 1,53 à 3,32] ; p < 0,0001). Une analyse multivariée ajustée sur le FLIPI et l'ECOG a confirmé le caractère indépendant de la MRD comme facteur pronostic pour la SSP.

Les répondeurs tardifs (MI positif/EOI négatif) avaient une SSP significativement plus faible que les répondeurs précoces (MI négatif/EOI négatif ; HR, 3,11 [IC à 95 %, 1,75 à 5,52] ; p = .00011) (figure 1).

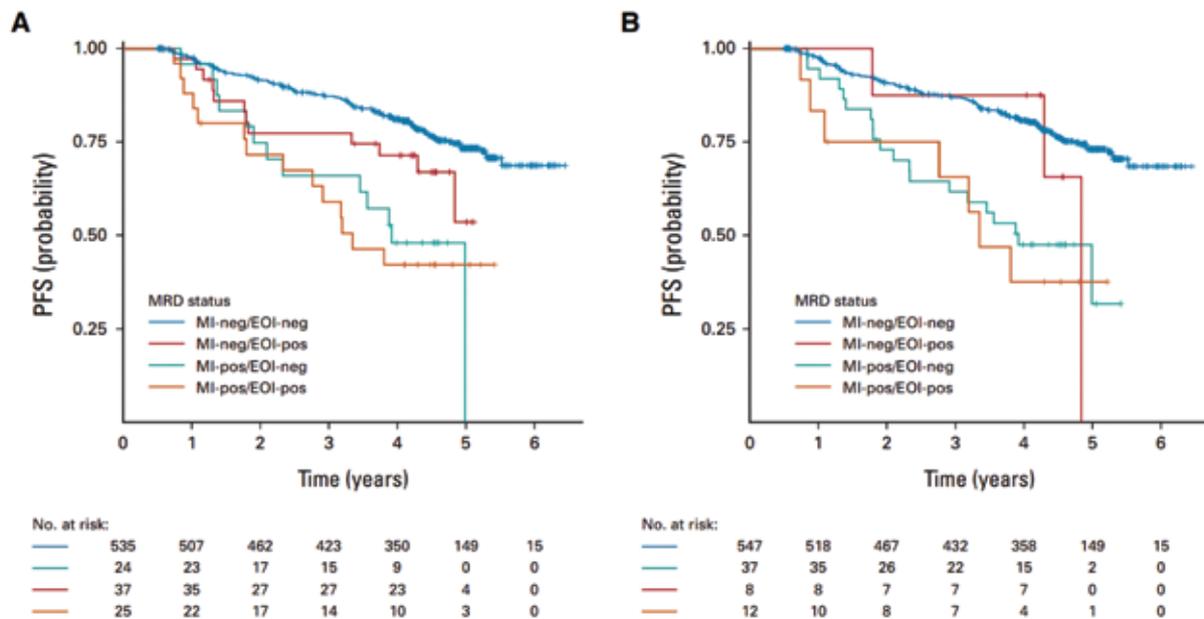


Figure 1 : Survie sans progression à partir de la randomisation en fonction du statut de la MRD à l'EOI.
 (A) Répondeurs tardifs (MI positif/EOI-négatif) versus répondeurs précoces (MI-négatif/EOI-négatif) : HR, 3,11 ; P =0.00011.
 (B) Répondeurs tardifs versus répondeurs précoces : HR, 3,04 ; P < 0,0001.

À mi-induction, la positivité de la MRD était plus fréquente chez les patients recevant du CHOP (34/213, 16,0 %) par rapport à ceux recevant de la bendamustine (20/415, 4,8 % ; P < 0,0001). L'obinutuzumab a semblé jouer un rôle central dans la réponse au traitement, avec des taux de réponse MRD similaires observés dans tous les groupes obinutuzumab et chimiothérapie.

Au cours de la période de maintenance, plus de patients traités par rituximab que par obinutuzumab ont présenté une MRD positive (R-CHOP, 20,7 % contre G-CHOP, 7,0 % ; R-CVP, 21,7 % contre G-CVP, 9,4 %). Pendant toute la durée de la maintenance, la positivité de la MRD a été associée à une rechute clinique. De manière intéressante, au moment de la MI/de

l'EOI, le statut MRD a permis de prédire 23 %/25 % des patients qui progresseront dans les 2 ans (POD24) et 93 %/92 % des patients sans POD24, montrant la bonne valeur prédictive positive de ce test.

Discussion

Sous réserve de 23 % de patients non analysables pour la MRD, en suivant en plus de la t(11;14), le réarrangement clonal de l'Ig avec une approche standardisée basée sur la qPCR spécifique, cette étude a l'avantage de montrer son applicabilité chez un grand nombre de patients.

Le statut de la MRD peut prédire les résultats après l'induction et durant la phase de maintenance, et le statut MRD négatif est essentiel pour un contrôle à long terme de la maladie dans le lymphome folliculaire. Comme déjà montré antérieurement⁴, les taux plus élevés de

réponses MRD après un traitement à base d'obinutuzumab par rapport à ceux obtenus avec un traitement à base de rituximab indiquent une élimination plus efficace des cellules tumorales.

Références

1. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. *HemaSphere*. juillet 2023;7(7):e919.
2. Pott C, Jurinovic V, Trotman J, Kehden B, Unterhalt M, Herold M, et al. Minimal Residual Disease Status Predicts Outcome in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma: A Prospective Analysis of the Phase III GALLIUM Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2024;42(5):550-61.
3. Rambaldi A, Carlotti E, Oldani E, Della Starza I, Baccarani M, Cortelazzo S, et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1 mai 2005;105(9):3428-33.
4. Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. juin 2019;104(6):1202-8.

LLC EN 1^{ÈRE} LIGNE : FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE, DÉBUT DES THÉRAPIES CIBLÉES À DURÉE PERSONNALISÉE

ESSAI FLAIR

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA THERAPY GUIDED BY MEASURABLE RESIDUAL DISEASE

Munir T, et Al. *New England Journal of Medicine*. 24 Janv 2024;390(4):32637.



Tristan ROBERT-VAN HOUTTEGHEM
Interne en Hématologie clinique
Hôpital Lyon Sud

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie B indolente dont le traitement reposait jusqu'à récemment sur une immunochimiothérapie. L'approfondissement des connaissances des voies cellulaires impliquées dans l'oncogenèse de la LLC, a mené à l'utilisation de thérapies ciblées : les inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase comme l'Ibrutinib et les inhibiteurs de Bcl-2 tels que le Venetoclax¹.

L'essai FLAIR, est un essai contrôlé randomisé évaluant l'Ibrutinib, dans différentes combinaisons. Cet article rapporte la comparaison d'une immunochimiothérapie par Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR) à un traitement par Ibrutinib-Venetoclax (IV) d'une durée personnalisée, basée sur la maladie résiduelle (MRD)².

Méthodes de l'étude

Les patients inclus ne devaient pas avoir été traités antérieurement et devaient être aptes à recevoir une chimiothérapie par FCR. La présence d'une délétion 17p était un critère d'exclusion. Le bras standard reposait sur 6 cycles de FCR, le bras

« thérapie ciblée » associait une prise quotidienne per os d'Ibrutinib à 420 mg et de Venetoclax à 400 mg. Une mesure de la MRD en cytométrie en flux était réalisée tous les 6 mois, à partir d'un an de traitement. Après obtention d'une MRD

négative dans la moelle et le sang, le traitement par IV était poursuivi pour le double de temps nécessaire à l'obtention de la MRD, avec des durées de traitement entre 2 et 6 ans. Le critère de jugement principal était la survie sans progression.

Résultats

523 patients ont été randomisés de façon équilibrée. L'âge médian est de 62 ans, 50 % des patients ont un statut IgHV non muté. Deux tiers des patients du groupe FCR ont achevé les 6 cycles de traitement et dans le groupe IV, les patients ont reçu en médiane 27 mois de traitement.

Après un suivi médian d'un peu moins de 4 ans, 12 patients (4,6 %) ont présenté une progression ou un décès dans le groupe IV, contre 75 (28,5 %) dans le groupe FCR (figure 1). Cette différence significative ($p < 0,001$), se traduit par un hazard ratio à 0,13 en faveur des thérapies

ciblées. La combinaison IV apporte aussi un bénéfice en survie globale : 98 % contre 93 % de survie à 3 ans.

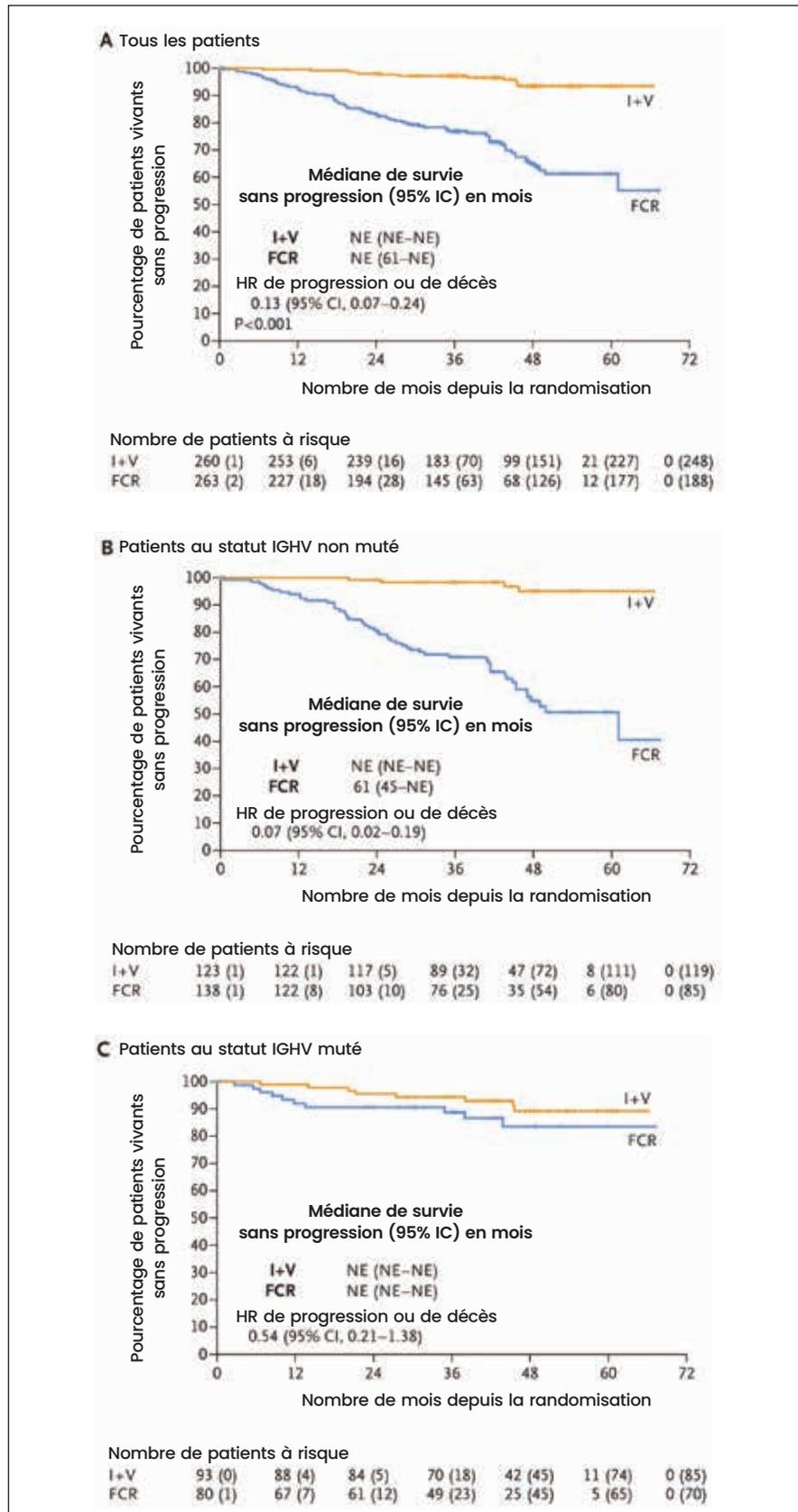


Figure 1 : Survie sans progression inspiré de Munir T et al., N Engl J Med, 2024

Les analyses de sécurité ne réservent pas de surprise : les effets indésirables sont équilibrés entre les groupes, le traitement par FCR

entraîne plus de cytopénies et de troubles digestifs, tandis que l'association IV provoque la majorité des troubles cardiovasculaires et des

syndromes de lyse. Les néoplasies secondaires semblent prédominer à la suite du FCR : 5,4 pour 100 patients-années contre 2,6.

Conclusions et discussion

Cet essai montre la supériorité du traitement par Ibrutinib-Venetoclax sur l'association Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab.

Par la négativation de la MRD, 29 % des patients ont pu arrêter les thérapies ciblées à 2 ans, et 58 % à 3 ans (Figure 2).

À la suite de l'essai CAPTIVATE3, la combinaison IV a acquis une AMM pour une durée fixe de 15 mois. Or, dans l'essai FLAIR, le nombre de patient avec une MRD négative augmente régulièrement pendant le traitement par IV : 47 % à 1 an, 70 % à 2 ans et 92 % à 5 ans. Cela suggère qu'un nombre important de patient bénéficie d'un traitement prolongé.

Une autre option de traitement de la LLC en première ligne est un iBTK en continu. Se pose alors la question de la tolérance, et de la survenue de résistance. Dans l'essai FLAIR, 5 patients ayant arrêté les thérapies ciblées avec une MRD indétectable, ont repris un traitement par IV et n'ont pas présenté de progression par la suite. L'efficacité des molécules semble conservée chez ces patients « exposés non-réfractaires », mais la survenue de mutations de résistance sera à suivre de près.

La supériorité de l'association IV sur FCR est homogène entre les différents sous-groupes de l'essai, à l'exception du groupe IgHV muté, facteur connu de chimio-sensibilité. Par ailleurs, l'exclusion des patients avec mutation de TP53 ou délétion 17p laisse la question en suspens dans cette population.

Cet essai ouvre la porte à un nouveau schéma de traitement par Ibrutinib-Venetoclax, basé sur la MRD pour la LLC en première ligne, et fait une nouvelle fois reculer la chimiothérapie dans la prise en charge de cette hémopathie.

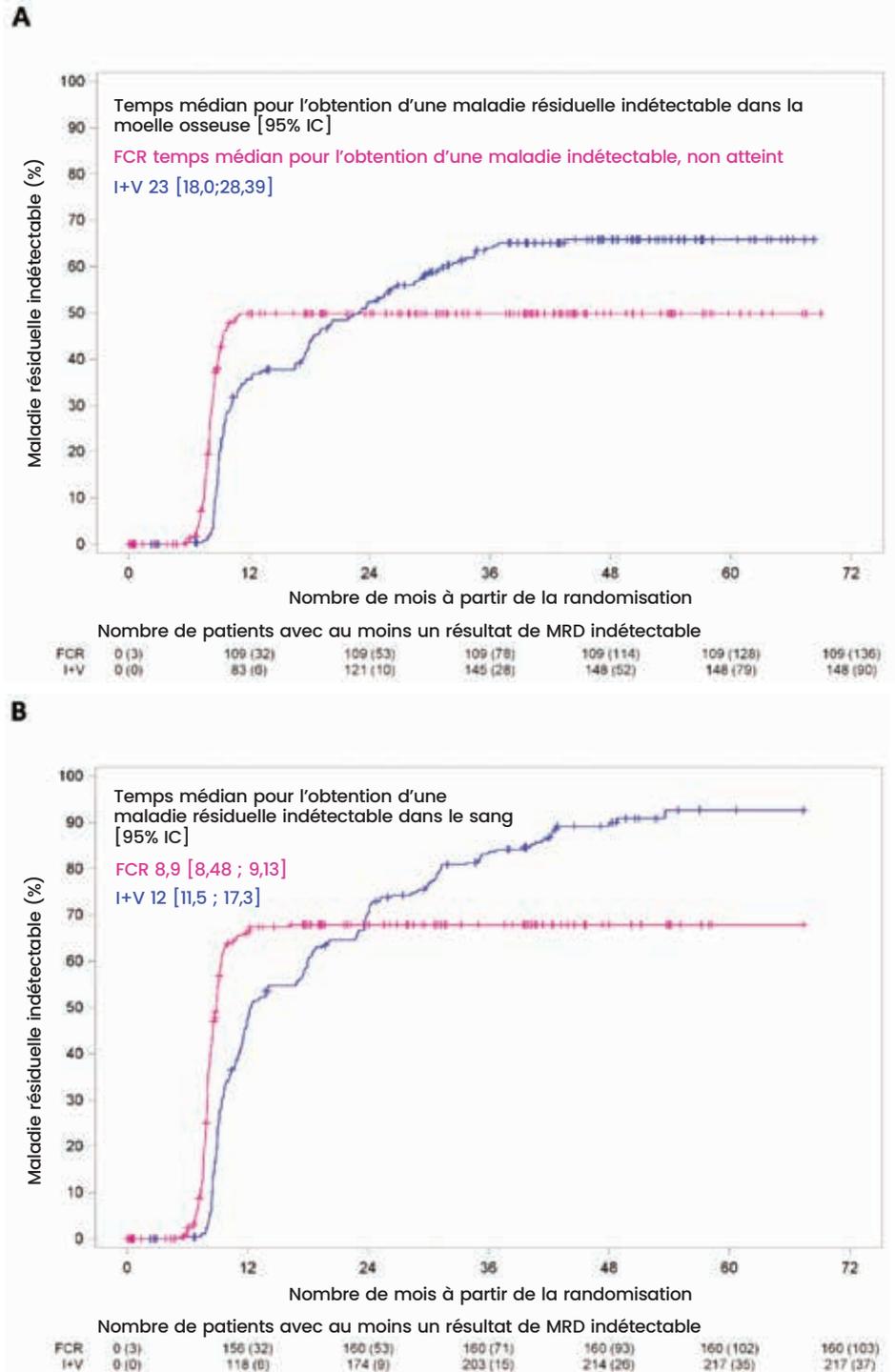


Figure 2 : Temps jusqu'à la survenue d'une MRD indétectable dans la moelle osseuse (A) et dans le sang périphérique (B), inspiré de Munir T et al., N Engl J Med, 2024.

Références

- Lu P, et al. Ibrutinib and venetoclax target distinct subpopulations of CLL cells: implication for residual disease eradication. Blood Cancer J. 2021;11(2):39.
- Munir T, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. New England Journal of Medicine. 24 janv 2024;390(4):32637.
- Tam CS, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):327889.

COMPARAISON DES SHÉMAS R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DA-EPOCH-R CHEZ LES PATIENTS NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS POUR UN LYMPHOME DE BURKITT (HOVON/SAKK)

RÉSULTATS FINAUX D'UNE ÉTUDE DE PHASE 3, MULTICENTRIQUE, OUVERTE ET RANDOMISÉE

R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DA-EPOCH-R IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BURKITT LYMPHOMA (HOVON/SAKK): FINAL RESULTS OF A MULTICENTRE, PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMISED TRIAL

Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA et al. Lancet Haematol.2023;10(12):e966-75.



Bénédicte PIRON
Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Introduction

Rationnel de l'étude

Le lymphome de Burkitt est une forme peu fréquente mais agressive de lymphome non hodgkinien pour laquelle les essais cliniques prospectifs sont rares¹. Cette étude est la première à comparer différents régimes de chimiothérapie en traitement du lymphome de Burkitt². Les patients atteints d'un lymphome de Burkitt à haut risque nouvellement diagnostiqué sont traités par des schémas d'immunochimiothérapie intensifs tels que R-CODOX-M/R-IVAC ou par des schémas de plus faible intensité tels que DA-EPOCH-R. L'objectif de cette étude est de comparer ces deux types de schémas entre eux pour leur efficacité et sécurité.

Méthodes

Cette étude multicentrique de phase 3, ouverte et randomisée, en intention de traiter modifiée, a été menée dans 26 centres aux Pays-Bas, en Belgique et en Suisse. Les patients âgés de 18 à 75 ans, au diagnostic d'un lymphome de Burkitt de haut risque sans atteinte du système nerveux central (SNC), ont été randomisés pour recevoir soit deux cycles de R-CODOX-M/R-IVAC, soit six cycles de DA-EPOCH-R. Tous ont reçu quatre administrations intrathécales de cytarabine et de méthotrexate. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les critères d'évaluation secondaires comportaient entre autres la survie globale (SG), la sécurité et le nombre de nuits d'hospitalisation.

Résultats

L'étude, clôturée prématurément en raison d'un recrutement lent, a recruté 89 patients entre le 4 août 2014 et le 17 septembre 2021. 46 patients ont été assignés à R-CODOX-M/

R-IVAC et 43 à DA-EPOCH-R. Après exclusions post-randomisation, 84 patients ont été inclus dans l'analyse modifiée : 73 hommes (87 %), 76 patients (90 %) avec une maladie de

stade III ou IV, et neuf (11 %) avec un lymphome de Burkitt séropositif pour le VIH. L'âge médian était de 52 ans. Avec un suivi médian de 28,5 mois (IQR 13,2-43,7), la survie sans pro-

gression à 2 ans était de 76 % (95 % CI 60-86 %) dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC et de 70 % (54-82 %) dans le groupe DA-EPOCH-R (Hazard Ratio 1-42, 95 % CI 0-63-3-18 ; p=0-40) (figure 1).

Deux décès sont survenus dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC (infection et progression de la maladie) et un décès dans le groupe DA-EPOCH-R (infection à COVID-19). Quatre patients ont quitté le protocole dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC en raison d'effets toxiques, contre aucun dans le groupe DA-EPOCH-R. Les patients traités selon les schémas R-CODOX-M/R-IVAC ont présenté davantage d'infections (56 % contre 34 %) (figure 2).

Discussion

Les patients présentant une atteinte du SNC ont été exclus, car le schéma DA-EPOCH-R ne contient pas de fortes doses de médicaments pénétrant le SNC (tels que le méthotrexate et la cytarabine).

Le recrutement pour l'étude a été plus lent que prévu. La principale raison est la pandémie de COVID-19. Après une durée médiane de 28.5 mois, le traitement par DA-EPOCH-R a permis d'obtenir des taux de réponse et de survie comparables à ceux de R-CODOX-M/R-IVAC, avec des taux de survie à deux ans d'environ 75 % ce qui est comparable aux résultats obtenus avec d'autres régimes de haute intensité (tels que GMALL³ et LMB⁴).

Cependant, la fermeture prématurée a limité la puissance de l'étude. Une analyse de futilité a montré une faible probabilité de démontrer la supériorité de DA-EPOCH-R.

Références

- Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 11 juin 2016;387(10036):2402-11.
- Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* déc 2023;10(12):e966-75.
- Sakarou M, Eisele L, Dührsen U, Hüttmann A. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement. *Eur J Haematol.* mars 2019;102(3):241-50.
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 1 juin 2001;97(11):3370-9.

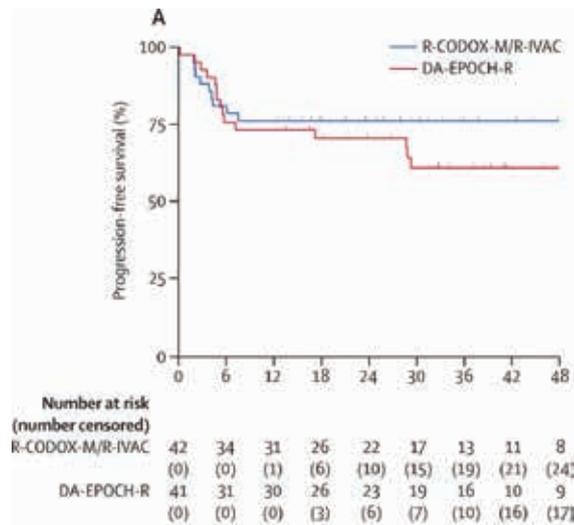


Figure 1 : Une PFS comparable entre les patients traités avec R-CODOX-M/R-IVAC et DA-EPOCH-R

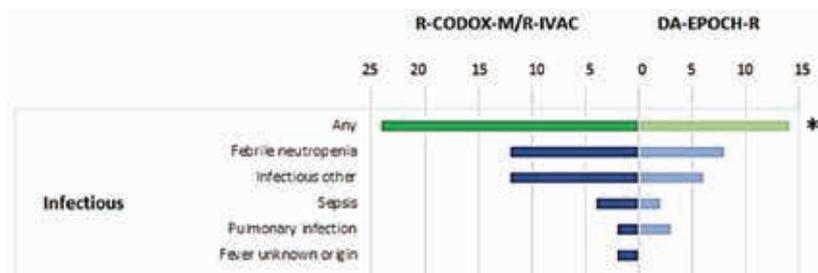


Figure 2 : Les patients traités avec R-CODOX-M/R-IVAC ont plus d'effets indésirables infectieux (*p=0.04)

Malgré cela, cette étude a fourni des informations importantes. Tout d'abord, les deux schémas thérapeutiques sont pertinents dans le lymphome de Burkitt. Ensuite, R-CODOX-M/R-IVAC a montré une toxicité plus élevée, avec plus de sorties de protocole et d'infections. Troisièmement, les patients sous R-CODOX-M/R-IVAC ont eu besoin de plus de soins de support et d'hospitalisations.

Outre la fermeture prématurée et les petits nombres pour les analyses de sous-groupes, cette étude présente des limites. Bien que le suivi médian ait été supérieur à 24 mois et le suivi total de plus de 12 mois pour tous les patients qui ont terminé le

traitement, il est encore trop court pour évaluer les toxicités à long terme. Celles-ci pourraient varier en raison des différents composants des régimes : R-CODOX-M/R-IVAC contient plus de deux fois la dose de médicaments alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide) par rapport à DA-EPOCH-R. Le schéma DA-EPOCH-R contient plus d'anthracyclines, d'étoposide et de vincristine que R-CODOX-M/R-IVAC.

En conclusion, DA-EPOCH-R semble être une option thérapeutique supplémentaire valable avec un profil de tolérance intéressant pour les patients atteints de lymphome de Burkitt à haut risque sans atteinte du SNC.

LA DIFFÉRENCIATION ÉRYTHROÏDE OU MÉGACARYOCYTAIRE DANS LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE CONFÈRE UNE DÉPENDANCE À BCL-XL ET UNE RÉSISTANCE AU VÉNÉTOCLAX

ERYTHROID/MEGAKARYOCYTIC DIFFERENTIATION CONFERS BCL-XL DEPENDENCY AND VENETOCLAX RESISTANCE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Heikki Kuusanmäki, Olli Dufva, Markus Vähä-Koskela et al. *Blood* 2023.



Alexandre IAT
Interne en Hématologie
CHU de Nice

Le vénétoclax, depuis les résultats de l'essai VIALE A¹, a intégré les recommandations de traitement des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) non éligibles à une chimiothérapie intensive.

Les leucémies aiguës érythroblastiques (M6 selon la classification FAB) et mégacaryoblastiques (M7 selon la classification FAB) sont associées à un pronostic défavorable notamment en raison de résistances aux chimiothérapies et aux thérapies ciblées. Ces résistances s'expliquent en partie par des propriétés génétiques et cytogénétiques fréquemment défavorables (une association aux mutations de *TP53* ou encore à des délétions des chromosomes 5 ou 7 ont été mises en évidence)^{2,3}.

Cette étude s'intéresse aux voies de différenciation et de survie des LAMs mégacaryoblastiques et érythroblastiques avec pour objectifs de mieux comprendre les mécanismes de résistance au vénétoclax et de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Méthodes de l'étude

Cette étude a porté sur la comparaison de lignées cellulaires ou de cellules de patients par des approches de génomique, de transcriptomique, d'expression protéique, d'analyse de « single-cell »,

de séquençage d'ARN et sur des expositions à haut débit d'agents pharmacologiques sur des lignées tumorales. Par ailleurs, un modèle tumoral murin a été développé pour évaluer in vivo la réponse obtenue

in vitro aux agents pharmacologiques d'intérêt.

Cette étude a porté sur des prélèvements médullaires de 21 patients au diagnostic, en rechute ou au statut réfractaire au traitement de la LAM

et par ailleurs sur 21 lignées issues de deux laboratoires (the Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen et l'American Type

Culture Collection). Lors des tests d'exposition aux agents pharmacologiques à haut débit, les molécules ont été testées à différentes

concentrations avec une durée d'exposition des cellules de 72h.

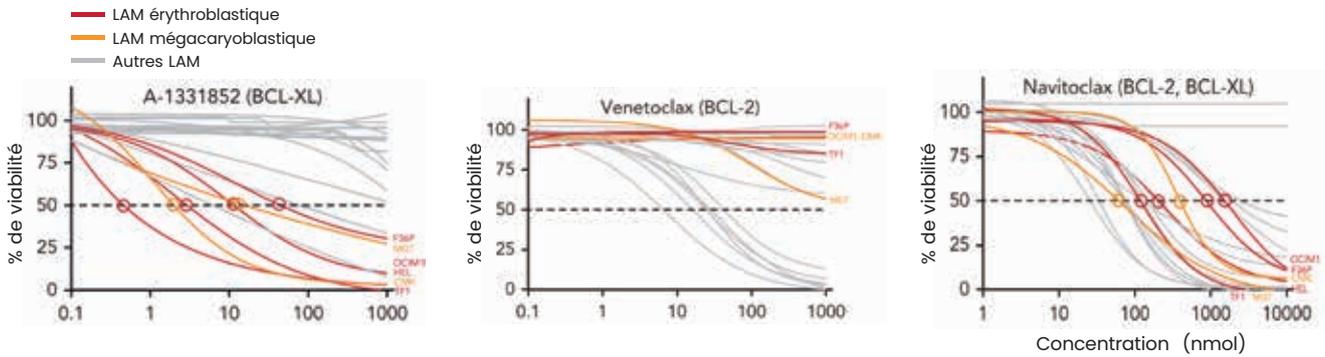


Figure 1 : Évaluation de la sensibilité des lignées tumorales à 3 agents pharmacologiques en fonction de leur concentration : A-1331852 (inhibiteur sélectif de BCL-XL), vénétoclax (inhibiteur sélectif de BCL2), navitoclax (inhibiteur de BCL2 et BCL-XL), adaptée de H. Kuusanmäki et al., Blood 2023

Résultats de l'étude

Parmi les agents pharmacologiques d'intérêt, des molécules modulant l'apoptose en inhibant BCL-XL ont montré in vitro un effet sur les lignées érythroblastiques et mégacaryoblastiques. En comparaison, l'efficacité des inhibiteurs de BCL2 était moindre dans ces lignées cellulaires. Par ailleurs d'autres classes de molécules ont montré leur intérêt in vitro, la plicamycine (inhibiteur de la synthèse d'ARN en agissant sur FLI1 et SPI1) et deux inhibiteurs de JAK avec le ruxolitinib et le baricitinib.

En comparant la réponse des lignées entre elles, les auteurs se sont aperçus que la sensibilité aux inhibiteurs de BCL2 et de MCL-1 était diminuée dans les lignées érythroblastiques et mégacaryoblastiques en comparaison à d'autres lignées de LAM. Enfin le navitoclax⁴ à la fois inhibiteur de BCL2, BCL-XL et BCL-W a montré son efficacité dans les différentes lignées mais celle-ci semble moindre que celle des inhibiteurs sélectifs de BCL-XL dans les lignées érythroblastiques et mégacaryoblastiques.

Pour mieux comprendre ces résultats, les auteurs se sont intéressés à la comparaison de l'effet sur la survie cellulaire de l'extinction des gènes *BCL2L1* qui code notamment pour BCL-XL et *JAK2* par des ap-

proches de CRISPER-Cas9 ou encore d'ARN interférence. Il apparaît que les lignées érythroblastiques et mégacaryoblastiques sont dépendantes de *BCL2L1* pour leur survie et au contraire le sont très peu de *MCL1* ou de *BCL2* en comparaison aux autres lignées de LAM.

Ensuite, le rôle des mutations de *TP53* a été évalué dans la sensibilité des cellules des différentes lignées aux agents pharmacologiques par une approche d'extinction du gène et d'exposition aux molécules d'intérêt. Il apparaît que les cellules des différentes lignées perdant l'expression de *TP53* présentent une diminution significative de leur sensibilité au vénétoclax sans perte de sensibilité aux inhibiteurs de BCL-XL (Figure 2).

Une autre approche a été de mesurer le niveau d'expression de *MCL1*, *BCL2L1* dans les différentes lignées et il apparaît que *BCL2L1* est surexprimé dans les lignées érythroblastiques et mégacaryoblastiques dans les cellules du TGCA. Par ailleurs, *BCL2* était plus représentée dans les lignées moins différenciées M0 et M1 selon la classification FAB ainsi que dans les lignées de cellules de type promyélocytaire. L'expression du gène *MCL1* était plus représentée dans les lignées de LAM de type M4 et M5 et au contraire diminuée de même que celle de *BCL2* dans les lignées érythroblastiques ou mégacaryoblastiques.

Les blastes de patients dont la LAM était de type M6 (5 patients) et M7 (3 patients) ont également fait l'ob-

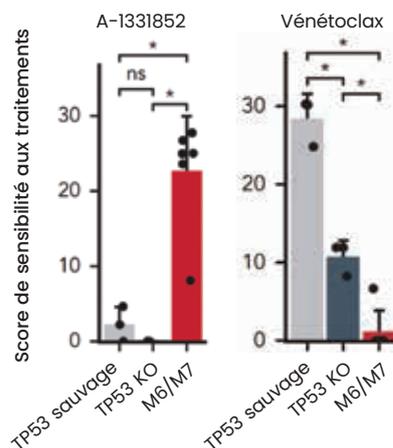


Figure 2 : Comparaison de la sensibilité au A-1331852 (inhibiteur sélectif de BCL-XL) et au vénétoclax (inhibiteur de BCL2) dans les lignées de LAM M6/M7 et autres lignées en l'absence d'expression de TP53. Un groupe contrôle des lignées non M6/M7 avec expression de TP53 est également présentée. Adaptée de H. Kuusanmäki et al., Blood 2023

jet de tests de sensibilité aux inhibiteurs de BCL-XL et de BCL2. Parmi ces patients, 4 étaient réfractaires à l'association d'un agent hypométhylant avec le vénétoclax. Les résultats montrent une plus grande

sensibilité à l'inhibiteur de BCL-XL en comparaison au vénétoclax sauf chez les patients porteurs de mutations *IDH2* ou *SRSF2*. De fait, ces mutations sont connues pour favoriser la dépendance à BCL2. Enfin, les

cellules de patients présentant une mutation de *TP53* étaient sensibles à l'inhibiteur de BCL-XL et moins au vénétoclax.

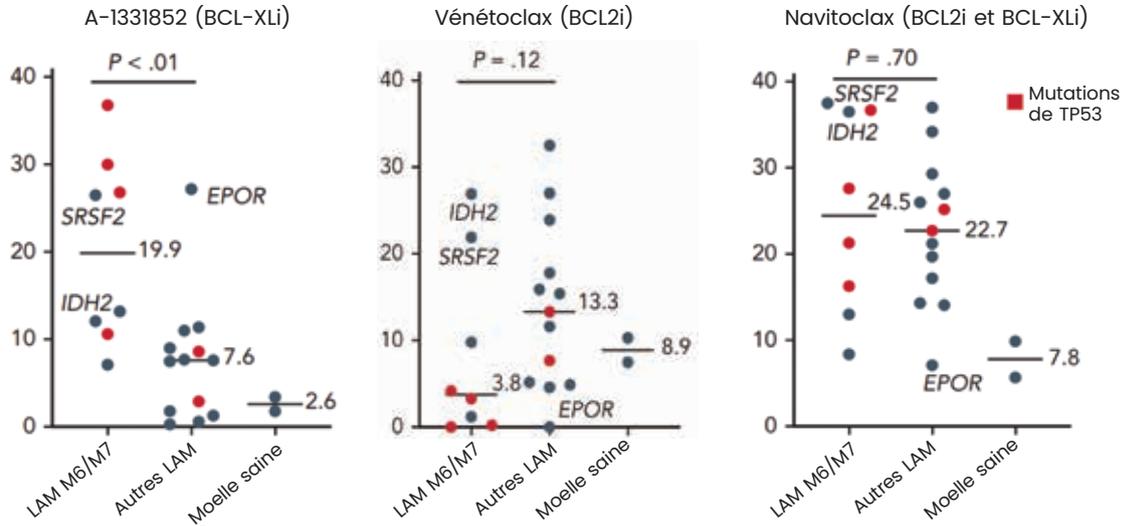


Figure 3 : Sensibilité des cellules issues de patients au A-1331852 (inhibiteur sélectif de BCL-XL), au Vénétoclax (inhibiteur sélectif de BCL2) et au navitoclax (inhibiteur de BCL-XL et BCL2)
Adaptée de H. Kuusanmäki et al., Blood 2023

Dans le modèle murin de greffe leucémique érythroblastique avec un suivi de bioluminescence tumorale, a été introduit le A-1331852 en prise orale deux fois par jour. L'inhibiteur

de BCL-XL a permis de réduire la masse tumorale de façon significative dans la majorité des cas. Cependant chez certaines souris les cellules tumorales ont persisté sous

exposition au A-1331852 et ont proliféré dans les deux semaines suivant l'arrêt de l'exposition à l'inhibiteur.

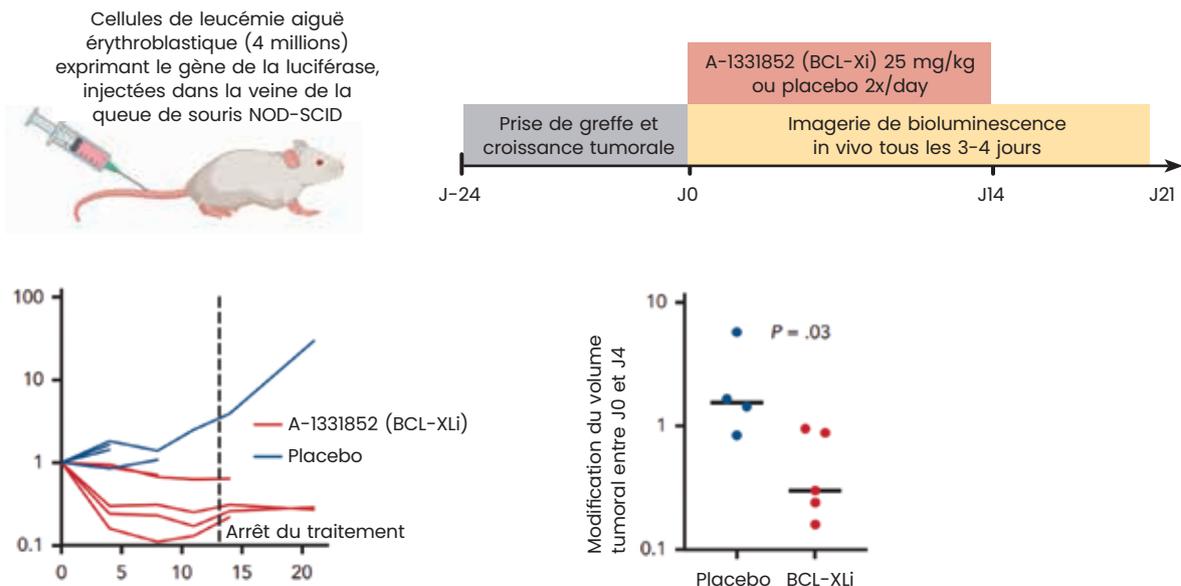


Figure 4 : Suivi du volume tumoral de leucémie aiguë érythroblastique dans le modèle de souris en exposition au A-1331852 (inhibiteur de BCL-XL) ou à un agent contrôlé, adapté de H. Kuusanmäki et al., Blood 2023

Conclusions et perspectives

Cette étude met en évidence que les leucémies mégacaryoblastiques et érythroblastiques présentent une dépendance à BCL-XL plutôt qu'à BCL2 pour la survie et la différenciation cellulaire. Cette particularité explique en partie les échecs fréquemment observés du vénétoclax chez les patients porteurs de ces types de LAM et met en avant la nécessité de développer d'autres approches médicamenteuses.

L'inhibiteur de BCL-XL présenté dans cette étude a montré son efficacité à la fois sur des lignées cellulaires et sur des cellules de patients présen-

tant une LAM de type M6 ou M7 in vitro et dans le modèle de greffe tumorale chez la souris. Cette découverte ouvre des perspectives thérapeutiques chez les patients dont la LAM est de type M6 ou M7 et/ou en rechute ou réfractaires au vénétoclax avec une faible dépendance à BCL2, ou encore à des stratégies d'association de molécules.

Par ailleurs cette étude met en avant le modèle de translation des données in vitro vers le traitement du patient à une époque où la médecine devient de plus en plus personnalisée et ciblée. Les analyses en single-cell des prélèvements de

patients, les études de sensibilité aux traitements et à leurs combinaisons pourraient devenir de nouveaux outils dans la prise de décisions thérapeutiques de façon complémentaire aux stratégies actuelles telles que la recherche des mutations actionnables ou encore la mesure de la maladie résiduelle.

Références

1. I.C.D DiNardo, B.A Jonas, V Pullarkat, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383-217.
2. Takeda J, Yoshida K, Nakagawa MM, et al. Amplified EPOR/JAK2 genes define a unique subtype of acute erythroid leukemia. *Blood Cancer Discov.* 2022;3(5);410-427.
3. Iacobucci I, Wen J, Meggendorfer M, et al. Genomic subtyping and therapeutic targeting of acute erythroleukemia. *Nat Genet.* 2019;51(4):694-704.
4. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):488-496.

POINT DE VUE DES PATIENTS EN HÉMATOLOGIE

QUE PENSENT LES PATIENTS D'HÉMATOLOGIE DES SOINS PALLIATIFS ?

WHAT DO PATIENTS THINK ABOUT PALLIATIVE CARE?

Barata, A. et al. A national survey of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Advances* 7, 2032–2041 (2023).



Elise BANDET
Interne en Hématologie,
AP-HP

Les patients atteints d'hémopathies malignes présentent fréquemment de lourds symptômes physiques et psychologiques liés à leur maladie, auxquels viennent se rajouter des traitements lourds, nécessitant parfois des hospitalisations

prolongées¹. Il a été montré dans une étude monocentrique que l'intervention d'une équipe mobile de soins palliatifs (SP) lors d'hospitalisations pour auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) améliore la qualité de vie lors de l'hospitalisation elle-même, et diminue les symptômes de dépression et de stress post-traumatique jusqu'à 6 mois après la greffe^{2, 3}. Cependant, le recours aux équipes de SP est, pour les patients d'hématologie, généralement très tardif et reste souvent assimilé à un arrêt de tout traitement actif, voire exclusivement à une prise en charge de fin de vie^{4, 5}.

Plusieurs études se sont intéressées à la perception des SP qu'ont les médecins hématologues^{5, 6}.

Une nouvelle étude publiée dans *Blood Advances* en 2023 a évalué, au moyen d'un questionnaire, la familiarité, les connaissances, et les opinions au sujet des SP des patients d'hématologie⁷. La population éligible comprenait des patients adultes ayant subi une auto ou allogreffe de CSH dans 11 centres américains 3 à 12 mois avant la période d'inclusion s'étendant de novembre 2020 à avril 2021. Sur 359 patients contactés, 249 (69.3 %) ont rempli le questionnaire et été inclus dans l'analyse. L'âge médian était de 58 ans, avec 53 % de réponders de sexe masculin, 63,1 % des patients avaient reçu une autogreffe et la pathologie la plus représentée était le myélome multiple (42.2 %).

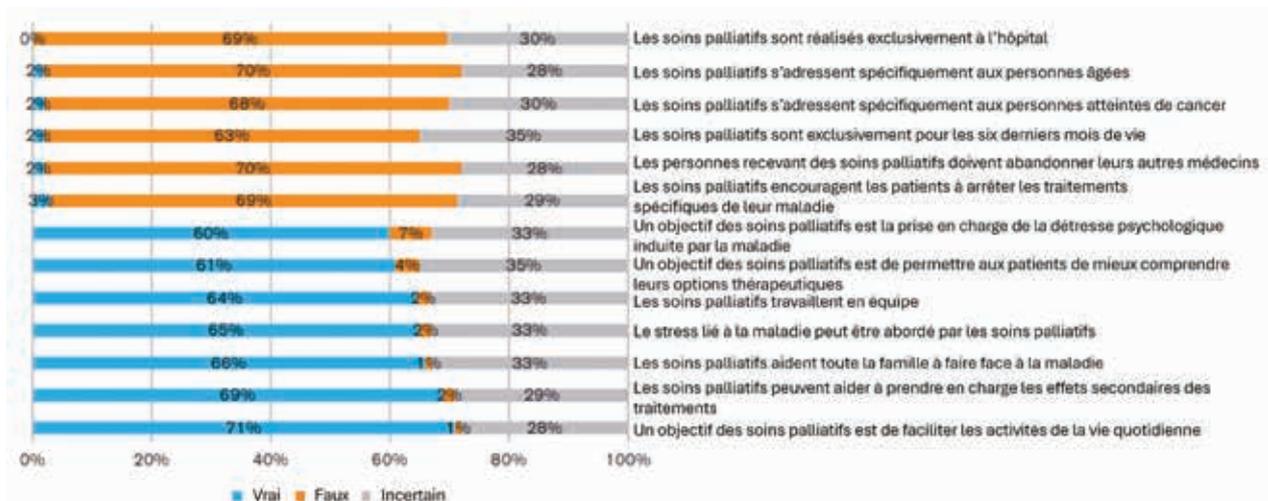


Figure 1 : Évaluation des connaissances des patients sur les soins palliatifs

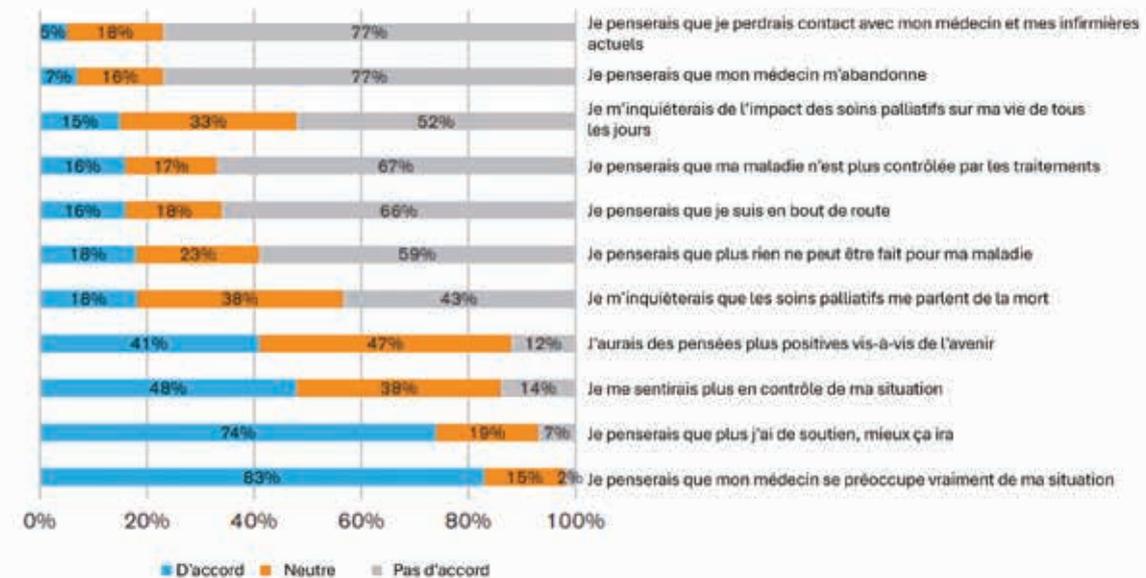


Figure 2 : Si l'on me proposait une consultation de soins palliatifs aujourd'hui, je...

La plupart des patients (71.9 %) ont rapporté avoir entendu parler de SP, et la quasi-totalité (96.5 %) d'unités de soins palliatifs (USP). L'information avait plus souvent été communiquée par un membre de la famille (33.5 % pour les SP et 62.3 % pour les USP) que par le médecin greffeur (21.8 % pour les SP et 2.9 % pour les USP). Cinquante-deux pourcents des patients disaient avoir de la familiarité avec le concept de SP et 33 % en avaient fait l'expérience. Pour la partie visant à évaluer les connaissances des patients, entre 29 et 37 % ont répondu par l'incertitude à chaque question. Cependant, les deux tiers ont répondu correctement que les objectifs des SP comprenaient la prise en charge des effets secondaires des traitements, la facilitation des activités de la vie quotidienne, et le soutien de la famille. Seuls 2 % rapportaient

que la prise en charge en soins palliatifs était conditionnée à l'abandon des autres médecins (Figure 1).

Quant à la perception des SP par les patients, 50 % ont rapporté qu'ils seraient réassurés par la proposition d'une prise en charge palliative, contre 15 et 31 % qui se sentiraient respectivement déprimés et anxieux. Seuls 7 % ont répondu qu'ils se sentiraient abandonnés par leur médecin, alors que 83 % auraient le ressenti que leur médecin se préoccupe vraiment de leur situation (Figure 2). De plus, 23, 34 et 42 % des participants déclaraient avoir besoin de soutien vis-à-vis de symptômes respectivement physiques, spirituels, et émotionnels, et 58 % étaient demandeurs de se préparer à ce qui pouvait se passer à l'avenir. L'âge, la familiarité, et les connaissances en matière de

SP étaient associés avec une plus grande probabilité de percevoir les SP de façon positive.

En conclusion, cette étude montre que la perception des SP par les patients d'hématologie ayant subi une greffe de CSH aux États-Unis est plutôt positive, et que les connaissances en matière de SP favorisent leur acceptabilité. Bien que la population étudiée ne soit pas directement généralisable à l'ensemble des patients atteints d'hémopathies malignes pris en charge en France, cette étude peut être vue comme un encouragement à aborder le sujet de SP avec nos patients, autant sur l'aspect de la prise en charge symptomatique comme sur l'aspect de l'anticipation de l'aggravation.

Références

1. Manitta, V., Zordan, R., Cole-Sinclair, M., Nandurkar, H. & Philip, J. The Symptom Burden of Patients with Hematological Malignancy: A Cross-Sectional Observational Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 42, 432–442 (2011).
2. El-Jawahri, A. et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316, 2094 (2016).
3. El-Jawahri, A. et al. Effect of Inpatient Palliative Care During Hematopoietic Stem-Cell Transplant on Psychological Distress 6 Months After Transplant: Results of a Randomized Clinical Trial. *JCO* 35, 3714–3721 (2017).
4. Rao, V. B., Belanger, E., Egan, P. C., LeBlanc, T. W. & Olszewski, A. J. Early Palliative Care Services and End-of-Life Care in Medicare Beneficiaries with Hematologic Malignancies: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Palliative Medicine* 24, 63–70 (2021).
5. Prod'homme, C. et al. Barriers to end-of-life discussions among hematologists: A qualitative study. *Palliat Med* 32, 1021–1029 (2018).
6. Wright, B. & Forbes, K. Haematologists' perceptions of palliative care and specialist palliative care referral: a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care* 7, 39–45 (2017).
7. Barata, A. et al. What do patients think about palliative care? A national survey of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Advances* 7, 2032–2041 (2023).

LE CENTRE HOSPITALIER DE CHARTRES

propose un poste

D'ASSISTANT/PH
D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE

Les Hôpitaux de Chartres

Le service d'Onco-hématologie du Centre Hospitalier de CHARTRES (Eure et Loir) propose un poste d'assistant ou de Praticien Hospitalier d'Hématologie, libre dès maintenant.

Le service prend en charge toutes les hémopathies, sauf les leucémies aiguës du sujet jeune, greffes/ CAR-T cells (collaboration avec Tours, St Louis, Versailles, Necker).

Le service comporte deux secteurs partagés avec l'oncologie :

- Un secteur conventionnel de 20 lits, supervisé par 2 médecins polyvalents.
- Un hôpital de jour de 30 places (10 à 15 patients d'hématologie par jour).

L'équipe médicale actuelle se compose de 3 hématologues (activité de consultation et d'hôpital de jour, participation aux astreintes, une tous les deux mois).

Le service est agréé pour l'accueil des internes en Hématologie.

Participation à plusieurs essais cliniques (IFM, LYSA).

CONTACT

✉ adelabarthe@ch-chartres.fr ou
agauchy@ch-chartres.fr

Secrétariat : ☎ 02 37 30 30 77



Il existe un dispositif d'annonce, une IDE de programmation HDJ, 2 IDE de parcours de soins, une psychologue, une diététicienne, une assistante sociale, 2 socio-esthéticiennes, une sophrologue, une biographe hospitalière.

Les RCP sont hebdomadaires, complétées si besoin par des RCP de recours avec le CHU de TOURS, ou avis ponctuels auprès de plusieurs centres de référence.

De nombreuses spécialités médico-chirurgicales sont représentées sur le site du CH de Chartres (Réanimation, gastro-entérologie, neurologie, cardiologie, pneumologie, rhumatologie, néphrologie, diabétologie).

Plateau technique avec 3 scanners, IRM, 2 TEP-Scanners, radiothérapie.

Le laboratoire d'hématologie comprend 2 hémobiologistes interprétant les myélogrammes. La biologie spécialisée (cytométrie en flux, cytogénétique, biologie moléculaire) est adressée au CERBA.

Le CHG de Chartres est le 3^e établissement de la région Centre Val de Loire (après le CHU de Tours et le CHG d'Orléans) et compte plus de 1100 lits. Il dessert un bassin de population d'environ 450.000 habitants.

La ville de Chartres, située à seulement 80 km de Paris, est une ville de 130 000 habitants, très agréable à vivre, très dynamique (théâtre, cinéma, équipements sportifs de haut niveau, lieux touristiques, animations régulières et renommées), disposant de l'ensemble des structures scolaires (maternelle, primaire, collège, lycée, enseignement supérieur) et particulièrement bien desservie au niveau des transports (trains réguliers vers Montparnasse, autoroute A11 vers Paris, réseau de bus, ligne directe gare/hôpital).

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

MÉDECINE INTERNE HÉMATOLOGIE

Dr Bruno VILLEMAGNE, Chef de Service - Praticien Hospitalier

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 Rigauudeau
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

PROPOSITION
DE DEUX POSTES

“ 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 EVC (un oncologue et un hématologue).

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.



CENTRE HOSPITALIER DÉPARTEMENTAL

Site de La Roche-sur-Yon
Les Oudairies
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

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



Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1^{er} Réseau Social
de la santé

1^{ère} Régie Média
indépendante
de la santé



Retrouvez en ligne des
milliers d'offres d'emploi



Une rubrique Actualité
qui rayonne sur
les réseaux sociaux



250 000 exemplaires de
revues professionnelles
diffusés auprès des
acteurs de la santé



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr



Inscription gratuite

☎ 01 53 09 90 05

✉ contact@reseauprosante.fr