

L'obtention d'une réponse complète durable est corrélée à la survie dans le myélome multiple

Zoé Van de Wyngaert

Chez les patients atteints de myélome multiple (MM), l'obtention d'une réponse complète (RC) avec maladie résiduelle négative est associée à un allongement de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG), que les patients aient bénéficié ou non d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première ligne [1]. Cependant, si l'intérêt de la profondeur de réponse est bien montré, l'impact de la durée de celle-ci est moins clair [2].

De plus, à la rechute, le délai idéal de reprise d'un traitement n'est pas bien établi : faut-il initier une nouvelle ligne devant une progression biologique, ou attendre une progression symptomatique [3] ?

Cette étude de la Mayo Clinic s'intéresse à l'impact d'une réponse complète durable, supérieure à vingt-quatre mois (DurCR), et du mode de rechute (biologique ou symptomatique) sur la SG [4]. Trois cent cinquante et un (351) patients atteints de MM, et ayant obtenu une première RC stringente selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) [5], ont été inclus entre 2004 et 2016. Vingt-huit pour cent (28 %) des patients avaient un score ISS à 3, et 21 % avaient une cytogénétique à haut risque avec présence de délétion 17p (del[17p]), de translocation (4;14) (t[4;14]), t(14;16) ou t(14;20). Soixante-dix-sept pour cent (77%) des patients ont reçu une autogreffe de CSH en première ligne.

La RC était obtenue après huit mois (5-10) en médiane, pour une durée de vingt-quatre mois (13-42). Les patients avec un score ISS à 3 et n'ayant pas reçu de traite-

ment de maintenance étaient plus nombreux dans le groupe DurCR < 24 mois que dans le groupe DurCR ≥ 24 mois (40 versus 34 %, p = 0,02 et 42 versus 31 %, p = 0,04, respectivement). La SG médiane pour les patients avec DurCR ≥ 24 mois était de 150 mois (125-non atteint) contre quatre-vingt-un (68-110), p < 0,001. De manière intéressante, cet avantage de survie persistait à la rechute (89 versus 56 mois, p = 0,003).

Dans la population globale, 68 % des patients ont rechuté (tableau 1) : 25 % avaient une rechute symptomatique, 24 % biologique et 37 % avaient une perte de RC, comme détaillé dans le tableau 1. Après perte de RC, la durée médiane vers une rechute avérée (biologique ou symptomatique) était de sept mois [3-12]. Concernant le mode de rechute, la SG était meilleure chez les patients traités pour une rechute biologique (n = 110) que pour une rechute symptomatique (n = 88), de 125 versus 81 mois, p = 0,001.

En analyse multivariée, les critères associés à une meilleure SG étaient une DurCR ≥ 24 mois (HR = 0,3 [0,2-0,5], p < 0,001), et un score ISS à 3 (HR = 4,8 [1,9-12,6],

p = 0,001). Il n'y avait pas d'impact du score ISS-R ou de la cytogénétique, ni du mode de rechute.

Au total, les patients atteints de MM avec un score ISS à 3, et ceux ne recevant pas de traitement de maintenance sont plus à risque d'avoir une durée de RC courte. Une RC durable, de plus de vingt-quatre mois, est associée à une meilleure SG dans le MM.

Quant aux critères de reprise de traitement, il semble que reprendre un traitement de deuxième ligne devant une rechute biologique, sans attendre que le myélome devienne symptomatique, soit associé à une meilleure survie. Cela peut être le reflet d'une maladie d'évolution moins agressive, ou traduire le fait qu'un traitement précoce permet de prévenir l'installation de défaillances d'organes irréversibles.

Il est donc primordial de monitorer régulièrement la réponse au cours du traitement, l'objectif étant l'obtention d'une réponse profonde et rapide. En cas de réponse insatisfaisante, la question d'un changement de thérapeutique doit se poser, l'objectif étant l'obtention d'une RC durable, et à long terme d'une meilleure SG.]

Tableau 1

Critères de rechute [3]	
Rechute/progression symptomatique	Atteinte d'organe : critères CRAB, apparition d'un plasmocytome
Rechute/progression biologique	Augmentation ≥ 25 % et ≥ 5 g/L du composant monoclonal, ou dFLC* ≥ 100 mg/L
Perte de réponse complète	Réémergence d'un composant monoclonal : IF* ou ratio de FLC anormal, hors critères de rechute, sur 2 prélèvements consécutifs

CRAB : hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et atteinte osseuse ; dFLC : différentiel de chaînes légères (FLC) ; IF : immunofixation

Références

[1] Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, *et al.* Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018 ; 132 : 2456-64.

[2] Chim CS, Liu H, Lie AK, *et al.* Unsustained complete response of less than 24 months after autologous stem cell transplantation predicts

aggressive myeloma with short survival. *Hematol Oncol* 2014 ; 32 : 205-11.

[3] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, *et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011 ; 117 : 4691-5.

[4] Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, *et al.* Relapse after complete response in

newly diagnosed multiple myeloma: implications of duration of response and patterns of relapse. *Leukemia* 2019 ; 33 : 730-8.

[5] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : e328-46.

Inhibiteur de check-point : gare à l'anémie hémolytique auto-immune !

Arthur Bobin
Cécile Tomowiak
Xavier Leleu

Les inhibiteurs de *check-point* sont une nouvelle classe de traitements utilisés en cancérologie. Initialement introduits pour le traitement des cancers solides (mélanome, cancer du poumon, etc.), leurs indications en hématologie ne cessent de s'élargir. Ainsi, les anticorps monoclonaux inhibiteurs de *check-point* comme le nivolumab et le pembrolizumab (des anti-PD-1, pour *programmed cell death protein*) montrent des résultats très encourageant concernant les lymphomes de Hodgkin [1, 2]. Ils ont également été testés, avec plus ou moins de succès, ou sont en cours d'évaluation dans de nombreuses autres pathologies lymphoïdes, comme les lymphomes non hodgkiniens ou le myélome multiple [3], mais aussi dans les pathologies myéloïdes. Leur action, de façon très simplifiée, consiste à moduler la réponse immunitaire en restaurant et en potentialisant l'action des lymphocytes T pour lutter contre les cellules tumorales. Toutefois, les lymphocytes activés n'ayant pas une action spécifique il peut en résulter des manifestations auto-immunes, qui constituent les principaux effets indésirables de ce type de thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), bien que rare, peut s'avérer très contraignante pour le patient (fatigue, trans-

fusions, etc.) et difficile à gérer pour le praticien. L'utilisation de plus en plus fréquente de ces molécules nécessite donc une meilleure connaissance de cet effet indésirable, relativement peu décrit auparavant dans la littérature. C'est pourquoi Leaf *et al.* [4] ont décidé de s'intéresser aux caractéristiques cliniques et biologiques ainsi qu'aux traitements des patients présentant une AHAI sous traitement par inhibiteur de *check-point*.

L'étude présentée ici est une étude rétrospective observationnelle multicentrique ayant permis de recruter quatorze patients à travers neuf centres aux États-Unis. Il s'agit à ce jour de la plus grande cohorte de patients présentant une AHAI sous inhibiteur de *check-point*. L'âge médian des patients était de 65 ans, avec 50 % d'hommes. La pathologie la plus fréquemment traitée était le mélanome (n = 9). Les traitements utilisés étaient le pembrolizumab (n = 6), l'ipilimumab en association avec le nivolumab (n = 4) ou seul (n = 1) et le nivolumab seul (n = 3).

Le délai médian d'apparition d'une AHAI après initiation du traitement était de cinquante-cinq jours (9-377), alors que le taux d'hémoglobine médian avant traitement et le nadir étaient de respectivement 11,8 g/dL (10,2-12,9) et 6,3 g/dL (6,1-8,0). Il faut noter que seuls huit (62 %) patients avaient un test de Coombs direct positif. Quatre patients (29 %) étaient porteurs

d'un syndrome lymphoprolifératif préexistant, parmi lesquels deux avaient un test de Coombs direct positif avant l'initiation du traitement par inhibiteur de *check-point*. Par ailleurs, le traitement a été arrêté ou suspendu pour onze patients (79 %) et tous ont été traités par glucocorticoïdes. Trois patients ont nécessité un traitement de deuxième ligne tel que le rituximab ou des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses. Une réponse complète, selon les critères définis par les auteurs, a pu être observée chez douze patients (86 %) et une réponse partielle chez deux (14 %). Enfin, sept patients ont soit continué le traitement, soit ont été exposés à un inhibiteur de *check-point* différent ; seul un d'entre eux a présenté une récurrence d'AHA.

Les auteurs ont par ailleurs identifié dix-sept cas d'AHA sous inhibiteurs de *check-point* publiés dans la littérature. Parmi eux, quatorze (82 %) avaient un test de Coombs positif. Tous ont été traités par corticoïdes, quinze (88 %) ont répondu ; deux patients ont eu recours à d'autres immunosuppresseurs comme le rituximab et des immunoglobulines polyvalentes. Cinq d'entre eux ont reçu à nouveau un inhibiteur de *check-point* et un seul parmi eux a rechuté de l'AHA.

Malgré une fréquence qui reste aujourd'hui encore peu élevée, l'AHA au cours des traitements par inhibiteurs de *check-point*, dont