

**VOL 1
NUMÉRO 1
2022**

**ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE
GÉNÉRATION POUR LES TUMEURS
MALIGNES MYÉLOÏDES – PROGRÈS ET
APPLICATIONS PRATIQUES**

James A. Kennedy, MD

**LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME
FOLLICULAIRE À LA PREMIÈRE RECHUTE**

Roopesh Kansara, MD

**LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES
EN 2022, UNE REVUE CONCISE**

Dawn Maze, MD

**DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE
L'AMYLOSE À CHAÎNE LÉGÈRE (AL) EN 2022**

Victor H Jimenez-Zepeda, MD

**GREFFER OU NE PAS GREFFER
DANS LE MYÉLOME MULTIPLE**

Richard LeBlanc, MD

**AGENTS THÉRAPEUTIQUES ÉMERGENTS
DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME
DIFFUS À GRANDES CELLULES B,
RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE**

Anthea Peters, MD

Actualité hématologique au Canada est publiée 3 fois par année en version anglaise et française.

Composition du Comité de rédaction de 2022 :

PETER ANGLIN, MD

LAURIE H. SEHN, MD

JULIE STAKIW, MD

DARRELL WHITE, MD

Le contenu d'*Actualité hématologique au Canada* donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat.

Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro d'*Actualité hématologique au Canada*, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

COMITÉ DE RÉDACTION



PETER ANGLIN
MD, FRCPC, MBA

Médecin responsable
du Stronach Regional Cancer Centre et
du Programme de cancérologie régional du
Central LHIN



LAURIE H. SEHN
MD, MPH

Présidente du Lymphoma Tumour Group,
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer,
Professeure clinique de médecine,
Département de l'oncologie médicale,
Université de la Colombie-Britannique



JULIE STAKIW
MD, FRCPC

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et
d'oncologie, Université de la Saskatchewan



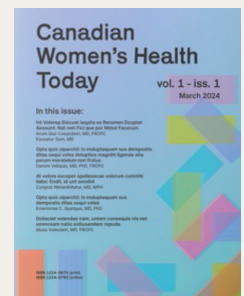
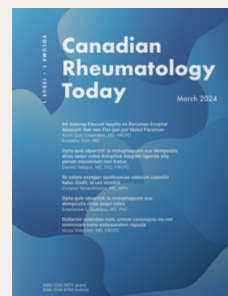
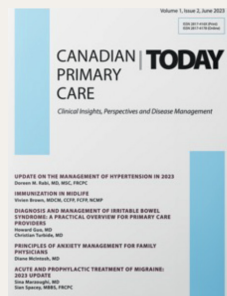
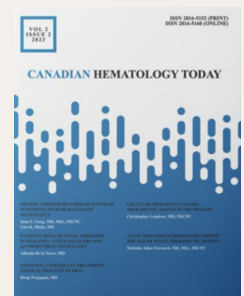
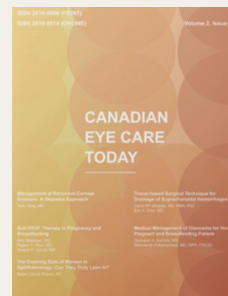
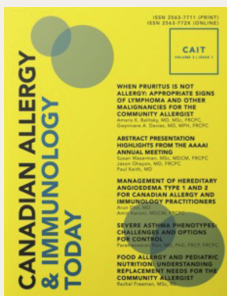
DARRELL WHITE
MD, MSC, FRCPC, FACP

Professeur de médecine,
Doyen associé principal,
Faculté de médecine, Université Dalhousie



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chère communauté canadienne de l'hématologie,

C'est avec un grand plaisir que nous vous accueillons et vous présentons le tout premier numéro de l'*Actualité hématologique au Canada*. Alors que la gestion des maladies devient plus complexe et que nous disposons de plus en plus de thérapies dans notre arsenal, il devient plus important que jamais de communiquer et de partager les meilleures pratiques et techniques au sein de notre communauté clinique.

Nous sommes extrêmement fiers du contenu de ce numéro et de ceux à venir en 2022. Nous sommes également immensément reconnaissants envers tous les auteurs qui ont contribué à ce numéro. Bien sûr, nous tenons aussi à remercier tous les partenaires publicitaires, qui grâce à leur soutien, nous aident à lancer cette excitante initiative entre pairs.

Au fur et à mesure que la revue continuera d'évoluer, nous accueillons les nouvelles idées, les nouveaux sujets et les nouvelles soumissions d'articles, qui peuvent être transmis directement à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com. L'objectif de la revue est d'offrir un contenu pratique, pragmatique et près de la réalité clinique, qui éclairera les cliniciens canadiens sur la gestion des maladies.

Nous espérons sincèrement que ce premier numéro vous plaira, et nous attendons avec impatience votre lectorat ainsi que vos idées pour de futurs articles, à mesure que nous développons et élargissons la portée de cette publication!

Avec nos meilleures salutations,

Peter Anglin, MD

Laurie H. Sehn, MD

Julie Stakiw, MD

Darrell White, MD

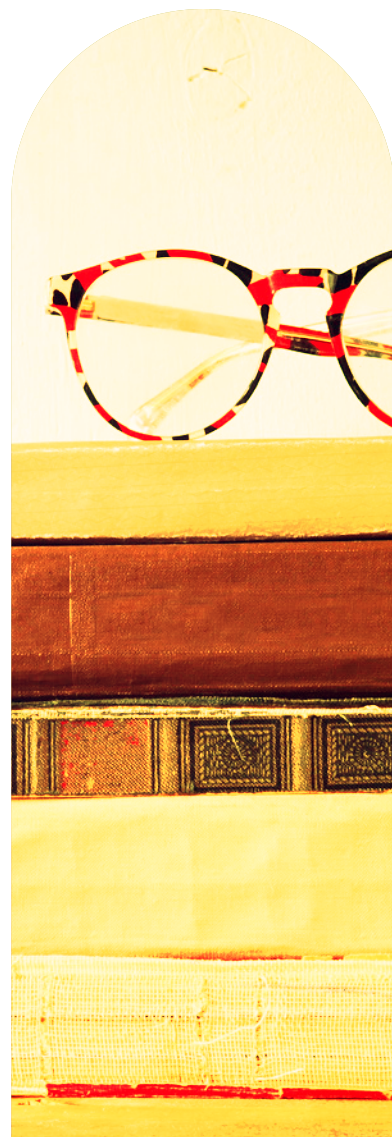




TABLE DES MATIÈRES

**SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION POUR
LES TUMEURS MALIGNES MYÉLOÏDES – PROGRÈS
ET APPLICATIONS PRATIQUES** **08**

James A. Kennedy, MD

**LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE
À LA PREMIÈRE RECHUTE** **16**

Roopesh Kansara, MD

**LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES EN 2022,
UNE REVUE CONCISE** **23**

Dawn Maze, MD

**DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'AMYLOSE
À CHAÎNE LÉGÈRE (AL) EN 2022** **29**

Victor H Jimenez-Zepeda, MD

**GREFFER OU NE PAS GREFFER
DANS LE MYÉLOME MULTIPLE** **37**

Richard LeBlanc, MD

**AGENTS THÉRAPEUTIQUES ÉMERGENTS DANS LE
TRAITEMENT DU LYMPHOME DIFFUS À GRANDES
CELLULES B, RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE** **43**

Anthea Peters, MD

DU CANADA. POUR LE CANADA.

**Que se passe-t-il quand vous réunissez
une équipe de spécialistes canadiens
des sciences de la vie animés par
le désir de changer le monde?**

Vous avez l'occasion de libérer le potentiel
du Canada en tant qu'innovateur mondial
dans le domaine des sciences de la vie,
et la promesse de nouveaux traitements
pour améliorer la vie des patients
canadiens en hématologie-oncologie.

**Pour la science.
Pour le Canada.
Pour les patients.**



ForusTherapeutics.com

Copyright © 2022 FORUS Therapeutics Inc.

À PROPOS DE L'AUTEUR



James A. Kennedy, MD PhD, FRCPC

Le Dr Kennedy est hématologue en tumeurs malignes au Sunnybrook Health Sciences Centre et professeur adjoint à l'Université de Toronto. Il a complété le programme combiné MD/PhD à Toronto, et ses recherches aux cycles supérieurs ont porté sur le développement de modèles expérimentaux de tumeurs malignes hématologiques. S'appuyant sur cette expérience, il a complété par la suite sa résidence en médecine interne et en hématologie, également à l'Université de Toronto. Il a effectué un stage postdoctoral combiné de recherche et de clinique, en hématologie maligne, partageant son temps entre le Princess Margaret Cancer Centre et le Brigham & Women's Hospital/ Harvard Medical School. Du point de vue de la recherche, James s'intéresse à la compréhension des événements génétiques qui interviennent dans le processus leucémogénique, et à la façon dont ceux-ci peuvent être ciblés par des thérapies. Ses intérêts cliniques au Sunnybrook Health Sciences Centre englobent la leucémie aiguë, l'insuffisance médullaire et les tumeurs malignes myéloïdes chroniques.

SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION POUR LES TUMEURS MALIGNES MYÉLOÏDES – PROGRÈS ET APPLICATIONS PRATIQUES

Au cours des deux dernières décennies, le séquençage de nouvelle génération (SNG) a révolutionné notre compréhension de la pathogenèse des néoplasies myéloïdes (NM) et de leur prise en charge clinique. Alors que le séquençage traditionnel par la méthode de Sanger permet l'interrogation de loci uniques, le SNG permet le séquençage parallèle de plusieurs emplacements génomiques, allant d'ensembles de gènes ciblés, à l'ensemble du génome. Initialement, le SNG était principalement utilisé en recherche, où la capacité d'interroger de grandes régions du génome facilitait la découverte de gènes mutés de manière récurrente dans les cancers myéloïdes. Peu de temps après, le SNG est entré dans le domaine clinique où il est maintenant couramment utilisé dans le diagnostic, le pronostic et la prise de décision en matière de traitement. La grande disponibilité du SNG clinique s'accompagne cependant de son lot unique de défis. Les hématologues doivent interpréter des rapports moléculaires complexes et appliquer de manière appropriée et en temps réel, les informations mutationnelles aux soins de leurs patients. Par conséquent, une approche systématique dans l'interprétation des rapports de SNG est cruciale; c'est ce que nous couvrirons dans ce qui suit.

1) Comprendre l'étendue des altérations génétiques détectables par votre panel

Une compréhension détaillée des mutations présentes dans les NM a émergé au cours des 20 dernières années. Le séquençage du génome entier et de l'exome d'échantillons de patients a conduit à la découverte d'un ensemble d'environ 40 gènes mutés de manière récurrente dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA), le syndrome myélodysplasique (SMD) et les néoplasies myéloprolifératives (NMP). Il est important de noter que ces gènes peuvent être organisés en un nombre limité de catégories biologiques, mettant en évidence les processus cellulaires clés dont la dérégulation entraîne une myélopoïèse pathologique : l'épissage de l'ARN, la régulation épigénétique, le complexe cohésine, les facteurs de transcription, la réponse aux dommages à l'ADN et la transduction du signal (**Tableau 1**)^{1,2}.

Des panels de SNG « myéloïdes » ciblés ont été développés en se basant sur ces gènes mutés de façon récurrente.

L'Association of Molecular Pathology a proposé une liste minimale de gènes pour les néoplasies myéloïdes chroniques (**Tableau 1, gènes en gras**)³. Le contenu des panels de cellules myéloïdes peut cependant varier en fonction des gènes spécifiques inclus ainsi que de leurs régions couvertes (c.-à-d. : points chauds ou séquence codante complète). Les panels myéloïdes de première génération peuvent ne pas contenir de gènes dont la pertinence pour les NM est apparue plus récemment, tels que le *PPM1D* (impliqué dans la thérapie des NP)⁴ et le *DDX41* (impliqué dans le SMD/LMA familial)⁵. Les plates-formes de SNG peuvent également différer d'un point de vue technique, influençant leur sensibilité et les types de variants pouvant être détectés. Par exemple, certains panels utilisent l'ARN comme matériau de départ, et peuvent détecter des réarrangements réciproques de gènes, tels que *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1* et *CBFB-MYH11*, qui nécessitaient

Catégorie moléculaire	Gènes
Facteurs d'épissage	<i>SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2</i>
Régulation épigénétique	
Méthylation de l'ADN	<i>DNMT3A, TET2, IDH1/2</i>
Méthylation des histones	<i>ASXL1, EZH2, BCOR, BCORL1, KMT2A, SETBP1</i>
Sous-unités de cohésine	<i>STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3</i>
Facteurs de transcription	<i>RUNX1, ETV6, CEBPA, CUX1, GATA2, PHF6</i>
Transduction du signal	
JAK-STAT	<i>JAK2, CALR, MPL, CSF3R</i>
RAS	<i>KRAS, NRAS, PTPN11, CBL, NF1, GNAS, BRAF</i>
Autres	<i>FLT3, KIT</i>
Réparation de l'ADN	<i>TP53, PPM1D</i>
Divers	<i>NPM1, DDX41, ETNK1</i>

Tableau 1. Gènes mutés récurrents dans les néoplasies myéloïdes. Les gènes en gras font partie de la liste minimale des gènes recommandés par l'Association of Molecular Pathology pour les néoplasies myéloïdes chroniques; adapté de McClure et al, 2018.

auparavant des tests autonomes basés sur la RT-PCR ou la cytogénétique/FISH pour leur détection⁶.

Pour aider les cliniciens, les rapports de SNG contiennent une mine d'informations, y compris les régions génomiques interrogées, la technologie du test, le pipeline d'analyse bio-informatique, ainsi que les types d'altérations génétiques qui peuvent être détectées avec leurs limites de sensibilité associées. Il est important pour les cliniciens d'être familiers avec ces détails techniques afin d'apprécier pleinement les forces et les limites de la plate-forme de SNG utilisée, et comment cela peut affecter en fin de compte, les variants qui sont rapportés.

2) Réviser les variants rapportés et les preuves de leur pathogénicité

Bien que les pratiques varient, les laboratoires moléculaires suivent les directives générales pour la déclaration des mutations⁷. Les variants génétiques sont répertoriés selon la nomenclature de la *Human Genome Variation Society (HGVS)* (**Tableau 2**)⁸. Les variants détectés peuvent aller de polymorphismes germinaux bénins, à des mutations activatrices (« driver ») pathogènes, en passant par des mutations accidentelles passagères sans impact perceptible sur la leucémogénèse. Compte tenu de cette

complexité, les annotations des variants basées sur les évidences effectuées par des spécialistes du diagnostic moléculaire, sont une étape d'analyse essentielle en amont.

Pour les NM, la méthode idéale pour distinguer les altérations associées aux tumeurs et les changements de la lignée germinale, consiste à comparer les schémas de mutation dans les fibroblastes cutanés à ceux présents dans le sang. Cependant, une telle analyse se limite généralement à l'investigation des syndromes de prédisposition héréditaire. Au lieu de cela, des polymorphismes germinaux probables sont identifiés à l'aide de données provenant de grandes bases de données qui ont regroupé les informations génétiques de populations saines, telles que la *Genome Aggregation Database (gnomAD)*⁹. En pratique, les variants dont la fréquence est supérieure à 1 % dans la population générale sont présumés représenter des polymorphismes germinaux. Ils sont filtrés et exclus avant d'être rapportés cliniquement. La variation dans les fréquences alléliques (VFA) peut également suggérer des altérations de la lignée germinale (c'est-à-dire : 40-60 % pour un statut hétérozygote); cependant, la VFA n'est pas une estimation entièrement fiable de la zygosité car elle peut être

influencée par le nombre de copies ainsi que la proportion relative du clone de la cellule mutante¹¹. Les panels de SNG des cellules myéloïdes, bien que principalement axés sur la détection de variants somatiques, incluent des gènes tels que *TP53, RUNX1, GATA2, CEBPA* et *DDX41*, dont l'altération de la lignée germinale, peut prédisposer au développement de néoplasies myéloprolifératives^{5,10}. L'identification de tels variants dans le sang de patients ayant des antécédents familiaux ou une histoire clinique suggestive, devrait inciter à l'analyse plus poussée des fibroblastes de la peau pour confirmer le statut de la lignée germinale et référer vers le conseil génétique.

Un deuxième défi concerne l'évaluation de la pathogénicité des variants détectés. Ceci est généralement fait en regroupant les données probantes provenant de sources telles que des bases de données sur le cancer à grande échelle (c.-à-d. : *The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSMIC*)¹², des bases de données sur des populations saines (c.-à-d. : *gnomAD*), des bases de données de mutations cliniquement annotées (c.-à-d. : *ClinVar*), les outils *in silico* qui prédisent les conséquences fonctionnelles d'une mutation donnée (c.-à-d. : *SIFT*), et avant tout, littérature scientifique¹¹. Il existe un système largement utilisé, à

Type de variant	Exemples	Composition	Description
Substitution	JAK2 (NM_004972.3) c.1849G>T p.(Val617Phe)	Gène : JAK2 ID transcription : NM_004972.3 Changement ADNc : c.1849G>T Changement acide aminé : p.(Val617Phe)	ADNc nucléotide 1849 (G) changé à T Acide aminé 617(Val) changé à Phe
Non-sens	TET2 (NM_001127208.2) c.5298C>G p.(Tyr1766*)	Gène : TET2 ID transcription : NM_001127208.2 Changement ADNc : c.5298C>G Changement acide aminé : p.(Tyr1766*)	ADNc nucléotide 5298 (C) changé à G Acide aminé 1766(Tyr) changé à codon stop
Insertion – en dehors du cadre de lecture (« frameshift »)	CALR (NM_004343.3) c.1154_1155insTTGTC p.(Lys385Asnfs*47)	Gène : CALR ID transcription : NM_004343.3 Changement ADNc : c.1154_1155insTTGTC Changement acide aminé : p.(Lys385Asnfs*47)	Insertion de TTGTC entre ADNc positions 1154 et 1155 Lys385 changé pour Asn et cadre de relecture altéré par codon stop 47 acides aminés plus loin
Délétion – en dehors du cadre de relecture	EZH2 (NM_004456.4) c.928delA p.(Thr310Leufs*11)	Gène : EZH2 ID transcription : NM_004456.4 Changement ADNc : c.928delA Changement acide aminé : p.(Thr310Leufs*11)	délétion de A à ADNc position 928 Thr310 changé pour Leu et cadre de relecture altéré par codon stop 11 acides aminés plus loin
Duplication – dans le cadre (« in-frame »)	SRSF2 (NM_001195427.1) c.281_283dupGCC p.(Arg94dup)	Gène : SRSF2 ID transcription : NM_001195427.1 Changement ADNc : c.281_283dupGCC Changement acide aminé : p.(Arg94dup)	Duplication nucléotides ADNc 281-283 (GCC) Duplication acide aminé 94 (Arg)
Délétion – dans le cadre	CALR (NM_004343.3) c.1191_1199del p.(Glu398_Asp400del)	Gène : CALR ID transcription : NM_004343.3 Changement ADNc : c.1191_1199del Changement acide aminé : p.(Glu398_Asp400del)	Délétion 9 nucléotides ADNc entre positions 1191 et 1199 Délétion acides aminés 398 à 400
Site d'épissure	CBL NM_005188.3 c.1096-1G>C	Gène : CBL ID transcription : NM_005188.3 Changement ADNc : c.1096-1G>C	nucléotide 1096 ADNc début de l'exon 8. Dans la séquence génomique correspondante, 1 nucléotide antérieur à nt 1096 (position -1) fait partie du site accepteur d'épissure (AG). La substitution de G à C perturbe le site accepteur d'épissure, entraînant la suppression de l'exon 8 ⁴³ .

Tableau 2. Exemples de nomenclature des variants; adapté de den Dunnen et al., 2016.

Niveau		Niveau d'évidence	Description
I	Variants avec une forte signification clinique	A	Inclus dans les lignes directrices professionnelles relatives au diagnostic de la maladie, au pronostic et/ou au traitement Ciblé par un traitement approuvé par la FDA
		B	Décrit dans des études avec de solides statistiques, avec le consensus d'experts dans le domaine
II	Variants avec une potentielle signification clinique	C	Décrit dans plusieurs petites études publiées, avec un certain consensus Ciblé par des thérapies approuvées par la FDA dans différents types de tumeurs ou des thérapies à l'étude
		D	Décrit dans des essais précliniques ou quelques rapports de cas, sans consensus
III	Variants avec signification clinique indéterminée		Non observé à une fréquence allélique significative dans les bases de données de population normale ou de sous-population spécifique, ou dans les bases de données pan-tumeurs ou spécifique à une tumeur Aucune preuve publiée convaincante de l'association au cancer
IV	Variants bénins ou probablement bénins		Observé à une fréquence allélique significative dans les bases de données générales ou de sous-populations spécifiques Aucune preuve publiée convaincante de l'association au cancer

Tableau 3. Un système à 4 niveaux pour catégoriser les variations de séquence somatique — basé sur les recommandations consensuelles de l'Association for Molecular Pathology; adapté de Li et al, 2016

quatre niveaux, fondé sur les données probantes et qui sert à catégoriser les variants (**Tableau 3**). Il facilite l'identification des variants d'importance clinique pour les hématologues⁷.

3) Application clinique des données mutationnelles obtenues

Diagnostic : Les critères diagnostiques des NMP de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 reposent fortement sur les paramètres de la FSC, de l'évaluation morphologique moelle osseuse et la cytogénétique, avec un rôle relativement plus faible pour les mutations génétiques¹³. Bien qu'un cadre de gènes communs soit muté dans les NMP, les altérations génétiques définissant clairement la maladie sont rares, à quelques exceptions près. Les mutations activatrices dans *JAK2* sont présentes dans environ 99 % des cas de polycythémie vraie, et la majorité des patients atteints de thrombocythémie essentielle et de myélofibrose portent une mutation activatrice dans *JAK2*, *CALR* ou *MPL*¹⁴. Dans le domaine pédiatrique, plus de 90 % des cas de leucémie myélomonocytaire juvénile sont porteurs d'une mutation activatrice dans les gènes impliqués dans la régulation de la voie *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *CBL* ou *NF1*), conduisant à leur incorporation dans ses critères diagnostiques¹³. Enfin, des mutations du gène d'épissage *SF3B1* sont présentes chez les patients atteints de NM avec des sidéroblastes en couronne (SC)¹⁵. La spécificité de cette association se reflète dans les critères diagnostiques de l'OMS pour le SMD-SC, où, en présence de cytopénies et de dysplasie, la détection d'une mutation *SF3B1* peut permettre d'établir ce diagnostic lorsque les SC ne représentent que 5 % de toutes les cellules érythroïdes nucléées, par rapport au seuil traditionnel de 15 %¹³.

Inversement, la majorité des gènes mutés récurrents dans les tumeurs malignes myéloïdes ne sont pas spécifiques à une entité particulière de maladie; par exemple, les mutations *TET2* sont répandues dans les LMA, SMP, NMP et les NMP/SMD qui se chevauchent¹⁶. Pour compliquer encore davantage les choses, des mutations somatiques récurrentes dans les gènes associés aux NM ont été identifiées dans le sang d'individus sans maladie hématologique¹⁷⁻¹⁹. Ces mutations sont un puissant prédicteur indépendant pour le développement futur des NM. Le risque absolu de transformation maligne est cependant faible, de 0,5 à 1 % par an environ, ce qui conduit à cette entité appelée « hémato-poïèse clonale de signification indéterminée

Catégorie de risque	Anomalies génétiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD^{bas*}</i> <i>CEBPA</i> bi-allélique muté
Intermédiaire	<i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD^{bas**}</i> <i>NPM1</i> muté avec <i>FLT3-ITD^{haut}</i> t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables
Défavorable	t(6;9)(q23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); réarrangement <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVII)</i> -5 ou del(5q); -7; -17/anor(17p) Caryotype complexe ou monosomale [§] <i>NPM1</i> sauvage avec <i>FLT3-ITD^{haut}</i> <i>RUNX1</i> [¶] muté <i>ASXL1</i> [¶] muté <i>TP53</i> muté

Tableau 4A. Stratification du risque dans la LMA selon l'European LeukemiaNet (ELN); adapté de Döhner et al, 2016.

* Ratio Allélique, calculé par *FLT3-ITD/FLT3-sauvage*; *bas* < 0.5; *haut* ≥ 0.5.

** Sans lésions génétiques à risque défavorable.

§ Cytogénétique complexe : 3 ou plus anomalies chromosomiques non apparentées; caryotype monosomale : 1 monosomie unique en association avec au moins 1 monosomie supplémentaire ou anomalie chromosomique.

¶ Sauf si cela se produit avec un sous-type de LMA à risque favorable.

(*CHIP*) »²⁰. Ainsi, la clonalité, telle que définie par la présence de mutations somatiques associées à la NP, ne devrait pas être considérée comme une preuve définitive d'une maligne hématologique franche en l'absence d'altérations de la FSC ou d'une pathologie de la moelle osseuse.

Pronostic : Compte tenu du rôle pathogène central des mutations génétiques dans les NM, il s'ensuit qu'elles ont le potentiel de nous aider à mieux comprendre le risque de la maladie. L'European Leukemia Net (ELN) a proposé un schéma de

stratification du risque pour la LMA basé sur les résultats cytogénétiques et le SNG (**Tableau 4A**)²¹. Les mutations bi-alléliques dans *CEBPA* ou *NPM1* confèrent un pronostic favorable, tandis que les mutations dans *ASXL1*, *RUNX1*, *TP53* et *FLT3-ITD* (en particulier avec un rapport allélique élevé) confèrent un risque défavorable, ce qui incitera les cliniciens à envisager une consolidation avec une allogreffe de cellules souches (alloGCS) chez les patients admissibles.

La stratification du risque basée sur le SNG émerge également dans les

hémopathies malignes myéloïdes chroniques. Les mutations dans *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2* et *U2AF1* (à Q157) définissent un groupe à haut risque moléculaire (HRM) dans la myélofibrose^{22,23}, et sont intégrées aux facteurs de risque traditionnels dans les systèmes de stratification pronostique tels que le MIPSS702424 et MIPSS70 version plus 2.0²⁵ (**Tableau 4B/C**) qui s'efforcent d'identifier les patients pour lesquels une alloGCS doit être envisagée. Il en est de même pour le SMD; plusieurs groupes ont mis au point des modèles de prédiction du risque qui améliorent le système traditionnel International Prognosis Scoring System (IPSS) et l'IPSS-R, en intégrant des données mutationnelles²⁶⁻²⁸. Bien que les caractéristiques moléculaires exactes de ces systèmes varient, des thèmes communs ont émergé. Par exemple, un nombre absolu plus élevé de gènes mutés ainsi que des altérations du *TP53* (en particulier bi-alléliques) confèrent un impact pronostic négatif²⁹, tandis que les altérations du *SF3B1* sont généralement associées à une maladie à faible risque, bien que cela puisse être modulé par une co-mutation²⁸. Un atout notable de ces nouveaux outils de score pronostic est qu'au lieu de simplement classer les patients en grandes catégories, des prédictions de résultats personnalisées sont générées pour chaque patient, ce qui permet une estimation plus précise du risque de la maladie.

Thérapie : Le profil génétique d'une NM peut également fournir des informations clés concernant la réponse au traitement. Par exemple, les LMA

Facteurs de risque	Score
Hémoglobine < 100 g/l	1
Leucocytes > 25 x 10 ⁹ /l	2
Plaquettes < 100 x 10 ⁹ /l	2
Blastes circulants ≥ 2 %	1
Symptômes constitutionnels*	1
Fibrose de MF grade ≥2	1
Catégorie à HRM [§]	1
Absence de mutation de type 1 <i>CALR</i>	1
2 ou plus, mutations à HRM	2

Groupe de risque	Score global	SG médiane
Bas	0 à 1	27,7 ans
Intermédiaire	2 à 4	7,1 ans
Haut	≥ 5	2,3 ans

Tableau 4B. Myélofibrose - MIPSS70; adapté de Guglielmelli et al, 2018.

*Perte de poids > 10 % du poids de base dans l'année précédant le diagnostic, fièvre inexpliquée ou sueurs excessives persistant pendant plus de 1 mois.

§Catégorie à HRM : mutation dans l'un des *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* ou *IDH1/2*

Facteurs de risque	Score	Groupe de risque	Score global	SG médiane
Anémie		Très faible	0	Non atteinte
80 à 99 g/l (femme); 90 à 109 g/l (homme)	1	Faible	1 à 2	16,4 ans
< 80 g/l (femme); < 90 g/l (homme)	2	Intermédiaire	3 à 4	7,7 ans
Blastes circulants ≥ 2 %	1	Haut	5 à 8	4,1 ans
Symptômes constitutionnels*	2	Très haut	≥ 9	1,8 ans
Catégorie à HRM [§]	2			
Absence de mutation de type 1 <i>CALR</i>	2			
2 ou plus, mutations à HRM	3			
Cytogénétique [¶]				
Défavorable	3			
Très haut risque	4			

Tableau 4C. Myélofibrose - MIPSS70 version plus 2.0; adapté de Tefferi et al, 2018.

*Perte de poids >10 % du poids de base dans l'année précédant le diagnostic, fièvre inexplicable ou sueurs excessives persistant pendant plus de 1 mois.

§Catégorie à HRM : mutation dans l'un des *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1/2* ou *U2AF1* à l'acide aminé Q157.

¶ Classification cytogénétique selon la référence 44.

– Favorable : caryotype normal; 20q- isolée; 13q- isolée; +9 isolée; anomalie isolée du chromosome sexuel; translocation/duplication isolée du chromosome 1.

– Défavorable : +8 isolée; 7q- isolée; translocations isolées n'impliquant pas le chromosome 1; deux anomalies n'incluant pas une anomalie à très haut risque (THR); anomalies simples/multiples de 5q-; caryotype complexe sans anomalie à THR; caryotype monosomique sans anomalie à THR; anomalies isolées non classées autrement.

– Très haut risque : monosomie 7 simple/multiple; anomalies uniques/multiples inv(3)/3q21; anomalies simples/multiples i(17q); anomalies simples/multiples 12p-/12p11.2; anomalies uniques/multiples 11q-/11q23; trisomies autosomiques simples/multiples autres que +8 ou +9 (p. ex., +21, +19).

avec un *IDH1/2* muté ont un seuil apoptotique intrinsèquement inférieur, ce qui les rend particulièrement sensibles à une déplétion de la protéine anti-apoptotique, *BCL-2*³⁰. Par conséquent, les LMA avec *IDH* mutés, sont très sensibles aux schémas thérapeutiques contenant l'inhibiteur *BCL-2*, vénétoclax^{31,32}. Dans le SMD, il y a beaucoup d'intérêt à utiliser les données moléculaires pour prédire la réactivité aux agents hypométhylants (AHM). Dans certaines études, les mutations *TET2* ont prédit une réponse thérapeutique favorable, en particulier chez les individus où il s'agit d'une mutation clonale précoce³³⁻³⁵. Dans une étude récente utilisant une approche d'apprentissage automatique, aucune mutation génétique simple ou combinaisons de mutations génétiques n'a prédit la réponse aux AHM; au lieu de cela, huit combinaisons génomiques prédisant la résistance aux AHM ont été identifiées. Bien qu'une validation plus poussée soit nécessaire, de telles analyses mettent en évidence le pouvoir d'évaluer les mutations génétiques, non pas isolément, mais en réseaux afin de discerner leur pertinence clinique.

La découverte du portrait mutationnel des NM a également alimenté le

développement de nouvelles thérapies qui ciblent des mutations génétiques spécifiques. Les inhibiteurs de *FLT3* midostaurine et gilteritinib sont apparus comme des traitements efficaces pour la LMA nouvellement diagnostiquée et en rechute/réfractaire (R/R) avec une mutation du gène *FLT3*, respectivement^{36,37}. De même, l'ivosidénib et l'énasidénib ont montré des résultats prometteurs pour la LMA R/R mutante *IDH1* et *IDH2/38,39*. D'autres thérapies ciblées en sont actuellement aux premiers stades de développement. Par exemple, l'éprenetapopt, une petite molécule qui restaure la fonction p53 de type sauvage aux cellules porteuses de mutations *TP53*, est actuellement à l'étude dans les NM avec une mutation *TP53*⁴⁰. L'inhibiteur du splicéosome H3B-8800 est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce, dans l'espoir d'exploiter la vulnérabilité inhérente des cellules présentant des mutations hétérozygotes des facteurs d'épissage, à une inhibition supplémentaire de la machinerie d'épissage^{41,42}. Ensemble, ces thérapies laissent présager un avenir passionnant où le SNG guidera les approches thérapeutiques personnalisées chez les

patients atteints de NM.

Conclusion

L'avènement de la technologie de SNG a révolutionné notre compréhension de la pathogenèse des NP, tout en offrant un potentiel significatif pour une application clinique. Alors que les preuves continuent de s'accumuler afin de souligner son utilité, les médecins doivent apprendre à intégrer cette information dans la pratique courante. En plus de se tenir au courant de la littérature en constant développement dans ce domaine, une compréhension pratique des détails techniques et bio-informatiques relatifs à la plate-forme de séquençage utilisée est également nécessaire. Alors que les cliniciens continuent de se familiariser avec le SNG, l'avenir est extrêmement prometteur. Le profilage moléculaire sera au cœur des efforts continus visant à fournir des soins personnalisés aux patients, grâce à des prédictions individualisées du risque de la maladie et à des schémas thérapeutiques adaptés.

Remerciements : L'auteur tient à remercier la Dre Marta Davidson pour ses commentaires critiques sur le manuscrit.

Références :

1. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(1):5-19. doi:10.1038/nrc.2016.112
2. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(9):968-974. doi:10.1200/JCO.2016.71.0806
3. McClure RF, Ewalt MD, Crow J, et al. Clinical Significance of DNA Variants in Chronic Myeloid Neoplasms: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn JMD*. 2018;20(6):717-737. doi:10.1016/j.jmol dx.2018.07.002
4. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376(6):536-547. doi:10.1056/NEJMoa1611604
5. Feurstein S, Drazer M, Godley LA. Germline predisposition to hematopoietic malignancies. *Hum Mol Genet*. 2021;30(20):R225-R235. doi:10.1093/hmg/ddab141
6. Ferrone CK, Wong H, Semenuk L, et al. Validation, Implementation, and Clinical Impact of the OncoPrint Myeloid Targeted-Amplicon DNA and RNA Ion Semiconductor Sequencing Assay. *J Mol Diagn JMD*. 2021;23(10):1292-1305. doi:10.1016/j.jmol dx.2021.07.010
7. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn JMD*. 2017;19(1):4-23. doi:10.1016/j.jmol dx.2016.10.002
8. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569. doi:10.1002/humu.22981
9. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7
10. DiNardo CD, Routbort MJ, Bannon SA, et al. Improving the detection of patients with inherited predispositions to hematologic malignancies using next-generation sequencing-based leukemia prognostication panels. *Cancer*. 2018;124(13):2704-2713. doi:10.1002/cncr.31331
11. Bacher U, Shumilov E, Flach J, et al. Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):113. doi:10.1038/s41408-018-0148-6
12. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(Database issue):D941-D947. doi:10.1093/nar/gky1015
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
14. Marneth AE, Mullally A. The Molecular Genetics of Myeloproliferative Neoplasms. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(2):a034876. doi:10.1101/cshperspect.a034876
15. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1384-1395. doi:10.1056/NEJMoa1103283
16. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289-2301. doi:10.1056/NEJMoa0810069
17. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20(12):1472-1478. doi:10.1038/nm.3733
18. Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487. doi:10.1056/NEJMoa1409405
19. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488-2498. doi:10.1056/NEJMoa1408617
20. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747
21. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
22. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-1869. doi:10.1038/leu.2013.119
23. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, et al. U2AF1 mutation types in primary myelofibrosis: phenotypic and prognostic distinctions. *Leukemia*. 2018;32(10):2274-2278. doi:10.1038/s41375-018-0078-0
24. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(4):310-318. doi:10.1200/JCO.2017.76.4886
25. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(17):1769-1770. doi:10.1200/JCO.2018.78.9867
26. Nazha A, Komrokji R, Meggendorfer M, et al. Personalized Prediction Model to Risk Stratify Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(33):3737-3746. doi:10.1200/JCO.20.02810
27. Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1223-1233. doi:10.1200/JCO.20.01659
28. Bernard E. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. In: *ASH*; 2021. Accessed February 12, 2022. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper150554.html>
29. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020;26(10):1549-1556. doi:10.1038/s41591-020-1008-z
30. Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2015;21(2):178-184. doi:10.1038/nm.3788
31. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971
32. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-2145. doi:10.1182/blood.2020004856
33. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011;25(7):1147-1152. doi:10.1038/leu.2011.71
34. Bejar R, Lord A, Stevenson K, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2014;124(17):2705-2712. doi:10.1182/blood-2014-06-582809
35. Traina F, Visconte V, Elson P, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia*. 2014;28(1):78-87. doi:10.1038/leu.2013.269
36. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359
37. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688
38. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731. doi:10.1182/blood-2017-04-779405
39. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398. doi:10.1056/NEJMoa1716984
40. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprexapopt (APR-246) and Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(14):1584-1594. doi:10.1200/JCO.20.02341
41. Lee SCW, Dvinge H, Kim E, et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins. *Nat Med*. 2016;22(6):672-678. doi:10.1038/nm.4097
42. Steensma DP, Wermke M, Klimek VM, et al. Phase I First-in-Human Dose Escalation Study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms. *Leukemia*. 2021;35(12):3542-3550. doi:10.1038/s41375-021-01328-9
43. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2010;42(9):794-800. doi:10.1038/ng.641
44. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia*. 2018;32(5):1189-1199. doi:10.1038/s41375-018-0018-z

Découvrez Incyte

Incyte Biosciences Canada
s'emploie à découvrir, à mettre
au point et à commercialiser
des options thérapeutiques pour
des maladies graves¹.



Visitez [incyte.com](https://www.incyte.com)
en numérisant le code QR.



Établie au Canada depuis avril 2020¹.

Communiquez avec nous pour en savoir plus!

1-833-309-2759 medinfocanada@incyte.com

*Bientôt
offerts!*

NOUVEAU
MINJUVI
tafasitamab

NOUVEAU
Pemazyre
comprimés de pemigatinib

Référence : 1. Cision. Communiqué de presse d'Incyte Biosciences. Consulté le 17 septembre 2021.

MINJUVI^{MC} (tafasitamab) est une marque déposée de MorphoSys AG.
Incyte détient les droits exclusifs de commercialisation au Canada.

PEMAZYRE, Incyte et leur logo respectif sont des
marques déposées d'Incyte.

© 2021, Incyte Corporation. Décembre 2021.



À PROPOS DE L'AUTEUR



Roopesh Kansara, MD, FRCPC

Le Dr Roopesh Kansara est hématologue au Département de médecine interne de l'Université du Manitoba. Il est un professeur adjoint et le directeur du Programme de surspécialité en hématologie pour adultes, de l'Université du Manitoba. Il a complété sa formation en médecine et sa surspécialité en hématologie à l'Université du Manitoba, suivie d'une formation complémentaire en troubles lymphoprolifératifs au British Columbia Cancer Agency (Vancouver). Dr Kansara soigne les troubles hématologiques malins et bénins, mais avec un intérêt particulier pour les néoplasmes lymphoprolifératifs, notamment les lymphomes à cellules B du SNC.

LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE À LA PREMIÈRE RECHUTE

Le lymphome folliculaire (LF) est le sous-type le plus fréquent de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent à cellules B. Selon l'histologie, il est sous-catégorisé en grade 1, 2, 3A ou 3B¹. Un LF de grade 3B est considéré comme une forme agressive de la maladie et est pris en charge de la même manière que le lymphome diffus à cellules (LDGCB). L'intention de cet article est de discuter de la prise en charge du LF à la première rechute. Toutefois, il est crucial de connaître les stratégies de traitement en première intention, dans la planification du traitement en cas d'une rechute.

Le lymphome folliculaire est une maladie incurable, sauf pour un petit sous-groupe de patients atteints d'une maladie de stade limité (stade I/II); qui traités localement avec de la radiothérapie, peuvent avoir une chance guérison de 50 à 70 %². Pour ceux avec une maladie de stade avancé (stade III/IV), les stratégies de traitement en première intention comprennent : l'observation vigilante³⁻⁶, une monothérapie avec rituximab⁷ ou une association d'anticorps monoclonaux anti-CD20 et d'agents chimiothérapeutiques systémiques ou oraux. L'observation vigilante et la monothérapie avec rituximab sont généralement utilisées chez les patients de stade III/IV (y compris les stades limités avancés qui ne se prêtent pas à la radiothérapie) qui sont asymptomatiques et qui ne répondent pas aux critères pour l'amorce d'un traitement.

Pour les patients répondant aux indications d'un traitement initial, plusieurs options sont disponibles, qui combinent des anticorps monoclonaux anti-CD20 avec soit une chimiothérapie systémique ou des agents oraux (lénalidomide). Le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)⁸, le R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)⁹ et le R-FM (rituximab, fludarabine, mitoxantrone)¹⁰ ont été largement utilisés pour la prise en charge initiale du LF. R-CHOP et R-FM ont tous deux démontré des résultats similaires, mais ils ont montré une survie sans progression (SSP) à 3 ans et un délai avant l'échec du traitement (TTF) supérieurs à ceux du R-CVP¹¹. Les essais comparant la bendamustine et le rituximab (BR) au R-CHOP et/ou au R-CVP montrent une SSP supérieure et des toxicités moindres avec le protocole BR^{12,13}. Par conséquent, BR est l'option la plus utilisée pour le traitement initial des patients atteints de LF de grade 1 et 2. Certains centres ont extrapolé les résultats des études STIL et BRIGHT pour inclure les LF de grade 3A (qui étaient exclus de ces deux études), tandis que d'autres offrent un traitement de R-CHOP, à ce sous-ensemble de patients. L'ensemble actuel des données ne soutient pas l'utilisation de la greffe de cellules souches (GCS) après une immuno-chimiothérapie d'induction, comme traitement de première intention¹⁴. Au lieu de cela, après un traitement systémique initial, le rituximab en entretien (RE) est instauré pour les patients qui obtiennent une réponse complète (RC) ou partielle (RP) au traitement d'induction. Cette pratique est basée à la fois sur une amélioration de la SSP ou de la survie globale (SG)¹⁵. Il convient de noter qu'il n'existe actuellement aucune étude concluante démontrant un bénéfice de la SG avec le RE, et qu'il existe peu de données prospectives qui appuient l'utilisation du RE, par rapport à l'observation, à la suite d'un traitement avec le BR. Quelques études rétrospectives soutiennent toutefois le rôle du RE dans ce contexte¹⁶.

La prise en charge des patients atteints de LF non traité auparavant continue d'évoluer. Dans un essai de supériorité multicentrique international de phase 3 chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité auparavant,

qui visent à évaluer le rituximab en association avec le lénalidomide, comparé au rituximab en association à une chimiothérapie, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des deux schémas thérapeutiques, suivi d'une monothérapie d'entretien avec rituximab. L'association de lénalidomide et rituximab (R2) comparée aux protocoles de R-chimiothérapie (BR, R-CHOP, R-CVP), a montré une SSP à 3 ans similaire dans les deux groupes, avec un taux de survie sans progression de 77 % (IC à 95 % : 72 à 80) dans le groupe R2 et de 78 % (IC à 95% : 74 à 82) dans le groupe R-chimiothérapie¹⁷. Ces résultats rendent donc disponible une nouvelle option de traitement sans chimiothérapie, pour les patients atteints de LF de grade 1 à 3A (**Tableau 1**). Ce protocole R2 n'a pas été approuvé pour une utilisation en première ligne, car l'essai clinique n'avait pas la puissance statistique pour démontrer une non-infériorité.

Un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20, l'obinutuzumab (O), est maintenant disponible comme traitement de première intention du LF. Une étude de 2017 a comparé les associations O-chimiothérapie (BO, O-CHOP, O-CVP) suivi

Variable	Rituximab- Lénalidomide Groupe (n = 513)	Rituximab- Chimiothérapie Groupe (n = 517)	Rapport de risques (IC = 95 %)	Valeur p
Statut de la réponse à 120 semaines, évalué par comité d'examen indépendant				
Réponse global – n ^{bre} (% [IC 95 %])	312 (61 [56-65])	336 (65 [61-69])		
Réponse complète, confirmée ou non confirmée - n ^{bre} (% [IC 95 %])	247 (48 [44-53])	274 (53 [49-57])		0,13
Réponse complète, confirmée - n ^{bre} (%)	142(28)	169 (33)		
Réponse complète, non confirmée - n ^{bre} (%)	105 (20)	105 (20)		
Réponse partielle - n ^{bre} (%)	65 (13)	62 (12)		
Réponse stable - n ^{bre} (%)	2(<1)	0		
Maladie en progression ou décès - n ^{bre} (%)	87 (17)	79 (15)		
Non évalué ou donnée manquante - n ^{bre} (%)	112 (22)	102(20)		
Statut de la réponse à 120 semaines, évalué par le chercheur				
Réponse global – n ^{bre} (% [IC 95 %])	335 (65 [61-69])	353 (68 [64-72])		
Réponse complète, confirmée ou non confirmée - n ^{bre} (% [IC 95 %])	283 (55 [51-60])	299 (58 [53-62])		0,38
Réponse complète, confirmée - n ^{bre} (%)	201 (39)	242(47)		
Réponse complète, non confirmée - n ^{bre} (%)	82(16)	57(11)		
Réponse partielle - n ^{bre} (%)	52(10)	54(10)		
Réponse stable - n ^{bre} (%)	0	0		
Maladie en progression ou décès - n ^{bre} (%)*	90(18)	94(18)		
Non évalué ou donnée manquante - n ^{bre} (%)	88(17)	70(14)		
Survie sans progression à 3 ans				
Taux, évalué par le comité d'examen indépendant - % (IC 95%)	77(72-80)	78(74-82)	1,10 (0,85-1,43)	0,48
Taux, évalué par le chercheur - % (IC 95%)	77 (72-80)	78(74-81)	0,94 (0,73-1,22)	0,63
Survie globale à 3 ans - % (IC 95%)	94(91-96)	94(91-96)	1,16 (0,72-1,861)	

Tableau 1. Efficacité (population en intention de traiter, ITT); adapté de Morschhauser F, et al, 2018

d'obinutuzumab en entretien (OE), aux associations R-chimiothérapie (BR, R-CHOP, R-CVP) suivi de RE dans le traitement du LF de grade 1-3A. Les résultats ont démontré une SSP à 3 ans significativement supérieure dans le groupe O-chimiothérapie, avec un taux de survie sans progression de 80,0 % dans le groupe O-chimiothérapie par rapport à 73,3 % dans le groupe R-chimiothérapie (rapport de risques de progression, de rechute ou de décès, 0,66 ; [IC à 95 % : 0,51 à 0,85]; $p = 0,001$)¹⁸. Le lénalidomide en association avec l'obinutuzumab (GALEN) semble également démontrer une efficacité dans le traitement de première intention¹⁹.

Le traitement à la première rechute est déterminé par de nombreux facteurs, notamment, l'âge du patient, l'état de performance, les signes de transformation histologique, l'approche en première ligne, le type d'anticorps monoclonal reçu, si un traitement d'entretien a été administré et le délai avant la première rechute. Parmi ces variables, l'âge et l'état de performance permettent une évaluation de l'admissibilité à un traitement systémique à haute dose/ GCS après un traitement de deuxième intention. Le délai avant la rechute est également un déterminant essentiel, car les patients qui rechutent dans les 2 ans suivant leur traitement initial ont tendance à avoir des issues moins favorables. Cette situation peut nécessiter des thérapies de sauvetage plus agressives^{20,21}.

Une association de chimiothérapie alternative est habituellement le traitement de choix en cas de rechute. La bendamustine peut être envisagée comme option de traitement de deuxième intention pour les patients sans exposition préalable à la bendamustine et sans transformation histologique. Dans un essai clinique datant de 2010, 161 patients ont été recrutés, avec une médiane de 2 traitements de chimiothérapie antérieurs. L'histologie était répartie ainsi : lymphome folliculaire (68 %),

lymphome à petits lymphocytes (20 %), lymphome de la zone marginale (11 %) et le lymphome lymphoplasmocytaire (1 %). Soixante patients (34,1 %) étaient réfractaires à leur dernière chimiothérapie, 53 (30,1 %) étaient réfractaires à un agent alkylant. Le taux de réponse global (TRG) était de 76 %, avec une durée médiane de la réponse de 10 mois²². Étant donné que les anticorps monoclonaux sont largement disponibles, la bendamustine peut être associée au rituximab (s'il n'est pas réfractaire) ou à l'obinutuzumab (s'il est réfractaire au rituximab). L'utilisation de BR dans le traitement des patients en rechute atteints d'un lymphome indolent ou à cellules du manteau (à l'exclusion des patients réfractaires au rituximab) a démontré une SSP médiane supérieure de BR par rapport à fludarabine-rituximab (FR) (54,5 mois contre 22,9 mois, respectivement, $p = 0,01$)²³. Pour les patients réfractaires au rituximab, la bendamustine peut être associée à l'obinutuzumab (BO), basé sur les résultats observés dans l'étude GADOLIN qui incluait des patients atteints de LNH indolent à cellules B, y compris le LF, de grade 1 à 3A²⁴. Dans cette étude, les patients ont été randomisés afin de recevoir soit BO suivi de OE, ou de la bendamustine en monothérapie. Après un temps d'observation médian de 32,6 mois (intervalle de 0,4 à 65,9) dans le groupe obinutuzumab plus bendamustine (OB) et de 29,3 mois (0 à 65,1) dans le groupe bendamustine en monothérapie (B), la survie sans progression a été significativement plus longue dans le groupe OB (médiane de 25,3 mois [IC à 95 % 17,4 - 36 mois] par rapport au groupe B en monothérapie (médiane de 14 mois [11,3-15,3]; rapport des risques 0,52 [IC à 95 % : 0,39 - 0,69]; $p = 0,0001$). Un bénéfice de la SG dans le groupe obinutuzumab (non atteinte par rapport à 53,9 mois, $p = 0,0061$) a également été observé²⁴. Un autre essai clinique

a récemment comparé l'efficacité de la bendamustine en association avec l'ofatumumab, un anticorps anti-CD20 de deuxième génération, à la bendamustine en monothérapie, chez des patients atteints d'un LNH indolent réfractaire au rituximab (y compris LF, grade 1-3A)²⁵. Contrairement aux résultats observés dans l'étude GADOLIN, cet essai n'a montré aucun bénéfice à l'ajout d'ofatumumab à la bendamustine, avec une SSP médiane évaluée par un CEI de 16,7 et 13,8 mois respectivement dans les groupes d'association et de monothérapie [rapport des risques (RR) = 0,82; $p = 0,1390$]. De plus, la survie globale (SG) médiane était de 58,2 et 51,8 mois dans les groupes d'association et de monothérapie respectivement (RR = 0,89, $p = 0,4968$). Pour les patients qui ont déjà reçu BR comme traitement de première intention et qui ne sont pas réfractaires, un retraitement avec BR peut constituer une approche raisonnable au moment de la première rechute. Les études StilNHL2 et GADOLIN ont permis le retraitement avec la bendamustine en contexte de rechute si les patients avaient déjà obtenu une réponse à la bendamustine. Toutefois, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les effets cumulatifs à long terme de la réexposition à la bendamustine, et pour ces raisons, le retraitement est rare.

Considérant que de nombreux patients peuvent avoir reçu BR en première intention, suivi de RE, plusieurs cliniciens choisissent d'autres options de deuxième intention telles que le CHOP, le CVP ou le lénalidomide, en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab (selon le statut réfractaire au rituximab). Une petite étude de phase II a montré un délai médian jusqu'à la progression d'environ 47 mois chez les patients atteints de LF en rechute traités par R-CHOP²⁶. L'essai CALGB 50401 comparant l'association lénalidomide

et rituximab (LR) au lénalidomide seul (L) a montré que le LR produisait un délai médian avant la progression (TTP) supérieur à celui du L seul (2 ans contre 1,1 an, respectivement)²⁷. Le même groupe a publié les résultats de l'étude AUGMENT dans laquelle des patients atteints de LNH indolent et récidivant (y compris le LF, de grade 1 à 3A) ont été randomisés, soit dans le groupe LR ou le groupe placebo-rituximab. Les résultats de cette étude ont montré une SSP supérieure dans le groupe LR par rapport au groupe placebo-rituximab (Figure 1), ainsi qu'une analyse secondaire montrant une SG favorable pour les patients atteints de LF ayant reçu le protocole LR (rapport des risques 0,45, $p = 0,02$)²⁸. Il convient de noter que cette analyse de sous-groupe n'avait pas la puissance statistique pour évaluer un avantage de la SG. Les protocoles en association avec le lénalidomide n'ont pas encore reçu d'autorisations réglementaires de Santé Canada.

Le lénalidomide en association avec l'obinutuzumab (LO) a également été étudié chez des patients atteints de LF récidivant, de grade 1 à 3A. Dans un essai de phase II, des patients atteints de LF en rechute ont été traités avec le protocole LO suivi, soit de 1 an de L ou de 2 ans d'O en entretien (OE). À la fin de la phase d'induction, le TRG chez les 86 patients évaluable était de 79 % (IC à 95% : 69-87), avec 38% des sujets ayant obtenu une RC (IC à 95% : 28-50)²⁹.

Dans le cas évident d'un LF transformé, le protocole CHOP (avec R) est le standard avec une histologie de LDGCB³⁰⁻³², alors que le protocole EPOCH ajusté à la dose (étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine) (avec R) peut être utilisé si l'histologie montre un lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements géniques double *hit* ou triple *hit*³³. La prise en charge de ces patients devient toutefois difficile si les patients subissent une transformation

de leur LF après le traitement initial par R-CHOP. Dans ce scénario, ces patients peuvent être traités avec des thérapies de sauvetage utilisées dans la prise en charge du LDGCB tels que GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine)³⁴, ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide)³⁵, DHAP (dexaméthasone, cytarabine à haute dose, cisplatine)^{34,35}, avec ou sans anticorps monoclonaux. Chez les patients qui ont subi une transformation du LF après le traitement initial par R-CHOP, un traitement de sauvetage suivi d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) peut être envisagé.

Après une immuno-chimiothérapie systémique de deuxième intention, d'autres stratégies de consolidation peuvent être poursuivies, telles que

la GSC ou le traitement d'entretien, si les patients sont jugés admissibles. Si les patients sont candidats à une greffe de cellules souches, alors, une autogreffe de cellules souches (AGCS) ou une allogreffe de cellules souches (alloGCS) est envisagée, en particulier pour ceux qui ont une rechute précoce. L'étude CUP a démontré une amélioration significative de la SSP et de la SG chez les patients ayant reçu une AGCS par rapport ayant reçu seulement une chimiothérapie³⁶.

Le bénéfice de l'AGCS a également été démontré dans l'étude GELA/GOELAMS FL2000 auprès de patients en rechute qui n'avaient jamais été traités au rituxan³⁷, de même que chez ceux qui avaient été retraités au rituxan. L'étude a démontré une SG à 3 ans de 92 % (IC à 95% : 78-97) contre

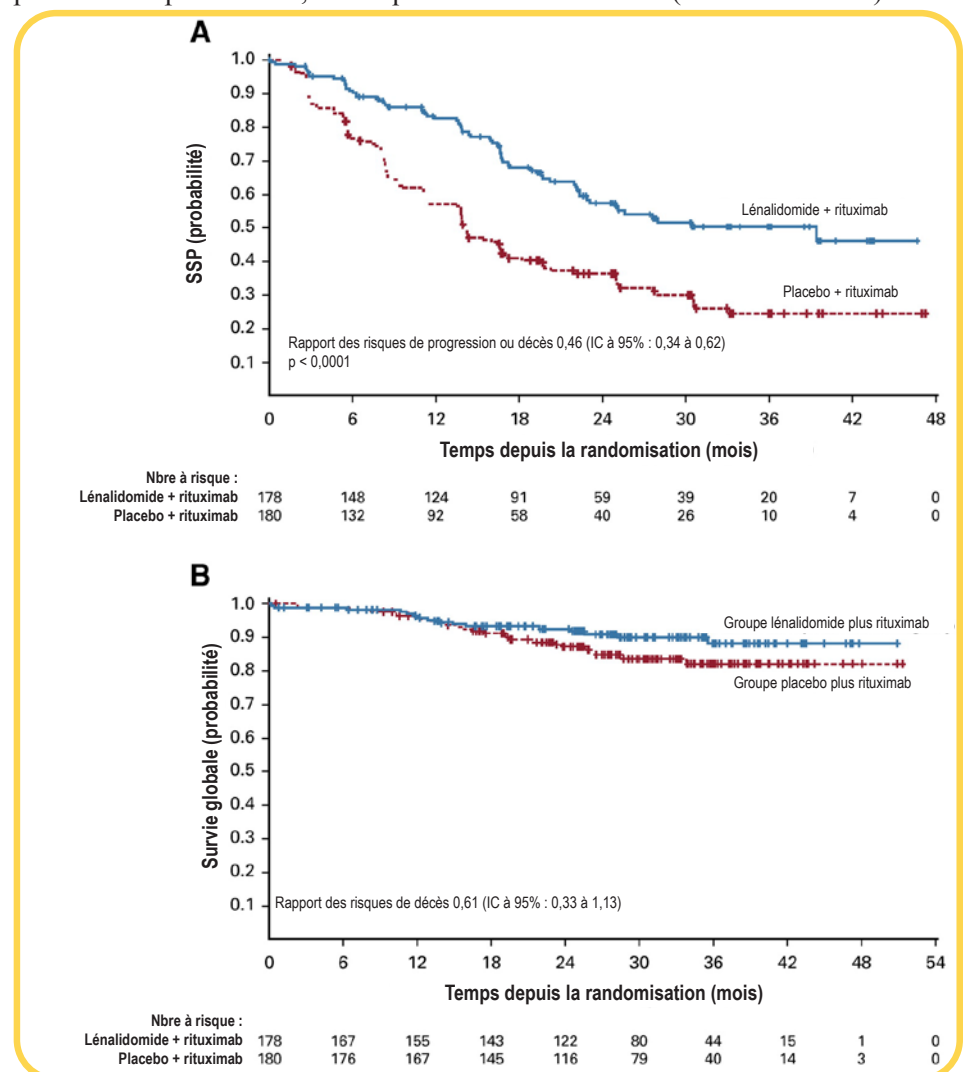


Figure 1. Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) tel qu'évaluées par le Comité d'examen indépendant dans la population en intention de traiter : (A) survie sans progression; (B) survie globale. Adapté de Leonard, JP et al, 2019

63 % (IC à 95 % : 51-72) ($p = 0,0003$), pour ceux qui avaient reçu une AGCS par rapport à une chimiothérapie seule. Il existe également des données rétrospectives démontrant un bénéfice de survie avec l'utilisation hâtive d'une greffe chez les patients qui ont rechuté précocement³⁸⁻⁴⁰. Il convient de noter que l'avantage de l'AGCS à l'ère moderne n'est pas clair, et qu'il peut y avoir des pratiques variées dans différents centres. Dans notre institution, nous nous dirigeons vers l'AGCS après une rechute au traitement de deuxième intention, en particulier pour les patients qui ont rechuté dans les 24 mois suivant le traitement de première ligne. L'alloGCS peut offrir un potentiel de guérison en raison de son effet greffon contre lymphome (GVL), mais seuls quelques patients sont admissibles. Plusieurs études ont démontré un bénéfice de l'alloGCS par rapport à l'AGCS, mais avec une mortalité liée à la transplantation plus élevée⁴¹⁻⁴³. Pour les patients présentant un échec précoce du traitement, l'AGCS et l'alloGCS avec donneurs apparentés produisent une SG similaire à 5 ans (~ 70%), mais avec un taux plus élevé de mortalité liée à la transplantation dans le groupe alloGCS⁴⁴. Le rôle de l'alloGCS n'est pas clair; même chez quelques jeunes patients sélectionnés atteints de LF réfractaire/récidivant, alors qu'émergent, en cette ère moderne, de nouveaux agents thérapeutiques. La stratégie optimale pour la greffe demeure encore floue. Pour les patients qui ne sont pas candidats à la greffe, un traitement d'entretien avec des anticorps monoclonaux est recommandé après une immuno-chimiothérapie de sauvetage; si l'entretien n'a pas été administré auparavant ou a été administré à l'aide d'un anticorps monoclonal différent. L'entretien devrait également être envisagé après l'AGCS si cela est justifié. Chez les patients atteints de LF récidivant/réfractaire, le rituximab en entretien (RE) après une thérapie de sauvetage

à base de rituxan, a significativement amélioré la SSP¹⁵. Malgré le manque de preuves sur l'utilité du RE après l'AGCS, une publication consensuelle récente sur le traitement d'entretien après une AGCS, a recommandé l'utilisation du rituximab en entretien postgreffe chez les patients atteints de LF en rechute, sensibles à la chimiothérapie et naïfs au rituximab⁴⁵. Les cliniciens peuvent envisager l'utilisation de l'obinutuzumab en entretien (OE) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie associée à l'O après une AGCS, pour les patients atteints de LF réfractaire au rituximab. Cependant, il n'y a aucun essai prospectif pour nous éclairer sur cette possible approche thérapeutique ni aucune donnée sur les toxicités potentielles post-GCS.

La prise en charge de la première rechute continuera d'évoluer à mesure que plusieurs nouvelles thérapies sont étudiées dans ce contexte. La nouvelle thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) montre des résultats prometteurs chez les patients atteints de LF en rechute⁴⁶. De plus, des données commencent à émerger avec l'utilisation d'anticorps bispécifiques dans le LF⁴⁷. En fin de compte, la prise en charge du LF à la première rechute tiendra compte, sans aucun doute, des progrès réalisés dans les stratégies de traitement, car les cliniciens continuent de s'efforcer d'obtenir les meilleurs résultats pour leurs patients atteints de LF en rechute.

Références :

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumors. Vol 2. WHO Press
2. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019;133(3):237-245. doi:10.1182/blood-2018-04-843540
3. El-Galaly TC, Bilgrau AE, de Nully Brown P, et al. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. *Br J Haematol*. 2015;169(3):435-444. doi:10.1111/bjh.13316

4. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3848-3853. doi:10.1200/JCO.2010.33.4474
5. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-522. doi:10.1016/S0140-6736(03)14110-4
6. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1454-1459. doi:10.1200/JCO.2004.10.086
7. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-435. doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0
8. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-3732. doi:10.1182/blood-2005-01-0016
9. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579-4586. doi:10.1200/JCO.2007.13.5376
10. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1506-1513. doi:10.1200/JCO.2012.45.0866
11. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):689-696. doi:10.1200/JCO.2017.74.1652
12. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-2952. doi:10.1182/blood-2013-11-531327
13. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2
14. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica*. 2019;104(11):2241-2248. doi:10.3324/haematol.2018.209932

15. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;76:216-225. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.021
16. Roschewski M, Hill BT. One Size Does Not Fit All: Who Benefits From Maintenance After Frontline Therapy for Follicular Lymphoma? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:467-476. doi:10.1200/EDBK_239065
17. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-947. doi:10.1056/NEJMoa1805104
18. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-1344. doi:10.1056/NEJMoa1614598
19. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy. *Blood*. Published online December 22, 2021: blood.2021013526. doi:10.1182/blood.2021013526
20. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1096-1101. doi:10.1002/ajh.24492
21. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534
22. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(6):452-457. doi:10.3816/CLML.2010.n.079
23. Rummel M, Kaiser U, Balsec C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):57-66. doi:10.1016/S1470-2045(15)00447-7
24. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-2266. doi:10.1200/JCO.2017.76.3656
25. Rummel MJ, Janssens A, MacDonald D, et al. A phase 3, randomized study of ofatumumab combined with bendamustine in rituximab-refractory iNHL (COMPLEMENT A + B study). *Br J Haematol*. 2021;193(6):1123-1133. doi:10.1111/bjh.17420
26. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4711-4716. doi:10.1200/JCO.2004.04.020
27. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3635-3640. doi:10.1200/JCO.2014.59.9258
28. Leonard JP, Trnety M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-1199. doi:10.1200/JCO.19.00010
29. Morschhauser F, Le Guillou S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(8):e429-e437. doi:10.1016/S2352-3026(19)30089-4
30. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
31. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-116. doi:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
32. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-3127. doi:10.1200/JCO.2005.05.1003
33. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617. doi:10.1016/S2352-3026(18)30177-7
34. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
35. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 4:iv31-32. doi:10.1093/annonc/mdj996
36. Schouten HC, Kvaloy S, Sydes M, Qian W, Fayes PM. The CUP trial: a randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:91-94.
37. Le Guillou S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-1135. doi:10.3324/haematol.2010.030320
38. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):133-141. doi:10.1080/010428194.2018.1473576
39. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163-1171. doi:10.1016/j.bbmt.2017.12.771
40. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172-1179. doi:10.1016/j.bbmt.2018.03.022
41. Khouri IF, Milton DR, Gulbis AM, et al. Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5847-5856. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1377
42. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14(5):737-744. doi:10.1093/annonc/mdg200
43. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3521-3529. doi:10.1182/blood-2003-04-1205
44. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124(12):2541-2551. doi:10.1002/encr.31374
45. Kanate AS, Kumar A, Dreger P, et al. Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):715-722. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6278
46. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*. 2019;134(7):636-640. doi:10.1182/blood.2019000905
47. Assouline SE, Kim WS, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial. *Blood*. 2020;136:42-4

L'image présente des modèles et sert à des fins d'illustration seulement.
Janssen Canada, Inc. © J.C. Inc. 2022



Janssen ne s'arrête jamais.

Pendant que le monde va de l'avant, vos patients ont toujours besoin de moyens de vaincre la maladie. Des façons de vivre avec le VIH. Des façons de vivre après un cancer. C'est pourquoi nous travaillons continuellement à créer un avenir où la maladie est une chose du passé. Apprenez-en plus à l'adresse <https://www.janssen.com/fr>.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

À PROPOS DE L'AUTEUR



Dawn Maze, MD, FRCPC, MSc

Dawn Maze, MD, FRCPC et MSc, est membre du Programme des leucémies et du Programme *Elizabeth and Tony Comper* des NMP au Princess Margaret Cancer Centre. La Dre Maze a obtenu son diplôme de médecine et sa maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université Memorial. Elle a complété une formation en hématologie à l'Université Queen's, suivie d'un stage postdoctoral de recherche en greffe de moelle osseuse et en médecine transfusionnelle à l'Hôpital d'Ottawa.

Les intérêts de recherche actuels du Dre Maze comprennent, la gestion des NMP chez les adolescentes et les jeunes adultes, en particulier autour de la grossesse. Elle s'intéresse également à l'optimisation du soutien transfusionnel chez les patients atteints de cancers hématologiques, et elle est directrice médicale de l'unité de jour en hématologie maligne. Elle est chercheuse principale, ou cochercheuse, pour de nombreux essais cliniques sur les traitements et les soins de soutien chez les patients atteints de cancers hématologiques.

LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES EN 2022, UNE REVUE CONCISE

Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sans chromosome Philadelphie (Ph-) sont constituées d'un groupe hétérogène d'affections des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes qui comprennent la polycythémie vraie (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MF). Les NMP sont caractérisées par des symptômes constitutionnels et d'autres symptômes liés à la maladie, un risque accru d'événements thrombotiques et hémorragiques et une propension à se transformer en leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les progrès faits dans notre compréhension de la physiopathologie moléculaire des NMP ont conduit à l'amélioration des outils pronostiques et à une stratification des risques de plus en plus personnalisée. Dans la PV, l'interféron (IFN) a connu un regain d'intérêt en raison de son potentiel à cibler directement le clone malin et à exercer un effet modificateur sur la maladie. Dans la MF, l'introduction des inhibiteurs des janus kinases (JAK) a considérablement modifié le paysage thérapeutique au cours de la dernière décennie. Le développement continu dans le domaine de la thérapie par inhibiteurs des JAK, ainsi que l'étude de nouvelles voies de signalisation, sont prometteurs pour améliorer les réponses hématologiques, réduire le fardeau global de la maladie, améliorer la qualité de vie et élargir l'application à une cohorte plus large de patients.

Pathogenèse moléculaire

Les NMP résultent d'une activation autonome de la voie de signalisation JAK/STAT. Dans la majorité des cas, il est possible d'identifier la mutation initiatrice dans les gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, et ceux qui n'ont aucune de ces mutations sont classés comme « triple négatifs ». Le lieu de la mutation ponctuelle du gène *JAK2* dans l'exon 14 a été découvert en 2005, et cette modification entraîne une substitution de la valine à la phénylalanine à la position 617 (V617F). Cette mutation engendre une activation constitutive de la voie JAK/STAT indépendante de l'activation du ligand de l'érythropoïétine (EPO), de la thrombopoïétine (TPO) ou du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), et peut déterminer le phénotype de l'une ou l'autre des NMP définies par la classification de l'OMS. En comparaison, le deuxième type de mutations initiatrices dans le *JAK2* se compose d'une variété d'insertions et de délétions dans l'exon 12, qui active principalement le récepteur de l'EPO. *JAK2 V617F* est détecté chez 95 % des cas de PV et chez 50 à 60 % des cas de TE et de MF^{1,2}. Des mutations dans l'exon 12 *JAK2* peuvent être identifiées dans la plupart des 5 % restants³.

La calréticuline (*CALR*) est une protéine chaperonne qui prévient l'exportation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique^{4,5}. De multiples mutations ont été décrites, mais 80 % sont soit de type 1, une délétion de 52 paires de bases (pb), soit de type 2, une insertion de 5 pb dans l'exon 9. Ces mutations gênent un décalage du cadre de lecture : il en résulte une liaison pathogène entre le domaine de liaison de la lectine *CALR* et le récepteur de la thrombopoïétine (*MPL*, également connu sous le nom de *RTPO*), ce qui active la voie de signalisation JAK/STAT. Les mutations *CALR* sont identifiées dans 20 à 25 % des cas de TE et dans 25 à 30 % des cas de MF⁶⁻⁷. *MPL* est le récepteur de la TPO et le gain de mutations fonctionnelles dans le tryptophane à la position 515 (W515) dans l'exon 10 du gène *MPL* sont identifiées dans environ 3-8 % des cas de TE et de MF⁸.

En plus des mutations initiatrices, le phénotype des NMP et leur évolution au fil du temps sont modulés par des mutations supplémentaires telles que celles des gènes impliqués dans la régulation épigénétique (par exemple, *EZH2*, *ASXL1*), l'assemblage des splicéosomes (par exemple, *SRSF2*, *U2AF1*) et la voie RAS (par exemple, *NRAS*, *KRAS*). Les mutations dans *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* et *IDH1/2*⁹, de même que celles dans *TP53*¹⁰ dénotent un « risque moléculaire élevé (RME) » et prédisent une progression la leucémie ou une survie raccourcie. En plus de ces facteurs génétiques, il existe de plus en plus de preuves que des processus pro-inflammatoires jouent un rôle dans la progression de la NMP, passant de l'hématopoïèse clonale à la phase chronique de la NMP, à la phase accélérée et blastique de la maladie^{11,12}.

Objectifs du traitement et la stratification du risque

Les objectifs du traitement de la NMP comprennent l'amélioration des symptômes, la prévention des événements vasculaires, le contrôle

des anomalies de la formule sanguine, la réduction de la splénomégalie et la progression retardée de la maladie. Les conséquences potentielles du traitement doivent également être prises en compte et peuvent inclure des effets secondaires, un impact sur la fertilité et le risque de cancers secondaires. L'enquête *MPN Landmark*, réalisée auprès de 813 patients atteints d'une NMP et de 457 hématologues/oncologues traitant des patients avec des NMP, a révélé une discordance fréquente entre les objectifs du traitement des médecins et ceux des patients¹³. En effet, les objectifs du traitement peuvent varier en fonction de la NMP, de ses caractéristiques cliniques et génétiques, ainsi que du stade de la vie, des valeurs et des préférences du patient. Par conséquent, une communication efficace entre le patient et le médecin est essentielle à la prise de décision en matière de traitement.

Un élément important de la prise de décision thérapeutique est la stratification précise du risque. La stratification traditionnelle de la PV et de la TE est basée sur l'âge et les antécédents d'événements thrombotiques, les patients de plus de 60 ans et/ou ayant une thrombose antérieure étant considérés comme à haut risque, et ceux sans l'un et l'autre de ces facteurs étant considérés comme risque faible¹⁴. Dans la TE, un système de catégorisation du risque plus récent existe, le *International Prognostic Score of Thrombosis* (IPSET-thrombose)¹⁵, qui intègre en plus la mutation JAK2 V617F et les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels tels les facteurs de risque de thrombose. C'est le système de stratification du risque qui est préféré^{16,17}. Dans la MF, de nouveaux systèmes de catégorisation du risque intégrant à la fois des informations cliniques et génétiques sont recommandés, en particulier pour éclairer les décisions concernant l'allogreffe de

cellules souches (alloGCS). Dans la myélofibrose primitive (MFP), les outils pronostiques améliorés *Mutation-Enhanced International Prognostic Score System* (MIPSS-70)¹⁸ ou le MIPSS-70+ Version 2.0¹⁹ sont préférés si le profil moléculaire et le caryotype sont disponibles, et le système *MYelofibrosis SEcondary to PV and ET* prognostic model (MYSEC-PM)²⁰ est un outil validé pour la MF post TE ou post PV. Le *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) continue d'être le système de stratification du risque recommandé dans la pratique clinique si l'information génétique n'est pas disponible²¹.

Traitement de la PV et de la TE : l'ancien et le nouveau

Les piliers du traitement de la PV à risque faible sont l'acide acétylsalicylique à faible dose (AAS) et la phlébotomie afin de maintenir un hémocrite inférieur à 45 %²². Cependant, dans la pratique clinique, il peut être difficile de maintenir l'hémocrite dans les valeurs cibles avec des phlébotomies intermittentes. De plus, les phlébotomies ne contrôlent pas la thrombocytose ou la leucocytose progressive, ce qui peut entraîner une carence en fer symptomatique²³. L'hydroxyurée est couramment utilisée dans ce contexte pour les patients qui sont peu tolérants ou qui ont besoin de phlébotomies répétées. De nouvelles stratégies sont à l'étude. Dans l'étude Low-PV, 127 patients atteints de PV à faible risque ont été randomisés pour recevoir un traitement standard par AAS (100 mg par jour) et phlébotomie (300 ml par phlébotomie), avec ou sans ropeginterféron alfa-2b (rIFN) administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, à une dose fixe de 100 µg. Plus de patients traités par rIFN ont maintenu un hémocrite médian de 45 % ou moins sans maladie progressive pendant une période de 12 mois, par rapport à ceux ayant reçu le traitement standard (84 % contre 60 %, p =

0,0075). Il n'y avait pas de différence significative entre les événements indésirables de grade 3 ou plus, et les concentrations sériques de ferritine ont progressivement augmenté au fil du temps dans le groupe rIFN²⁴. Une autre approche prometteuse pour le contrôle de l'hématocrite est l'utilisation du mimétique de l'hepcidine, le rusfertide (PTG-300). Dans un essai de phase 2, le rusfertide s'est avéré efficace pour limiter le nombre de phlébotomies et maintenir l'hématocrite en dessous de 45 %, tandis que les taux de ferritine sériques ont augmenté tout au long de la période de traitement, reflétant une augmentation des réserves en fer²⁵.

Dans la PV à haut risque, l'hydroxyurée ou l'IFN sont actuellement les thérapies cytoréductrices de première intention et sont recommandées pour les patients de tout âge. Le choix initial est souvent fortement influencé par le coût et la disponibilité des médicaments¹⁵. Au Canada, l'IFN est le plus souvent envisagé chez les patients plus jeunes et chez les patientes enceintes nécessitant

une cytoréduction. Dans l'étude PROUD-PV et sa phase d'extension, CONTINUATION-PV, les patients atteints de PV à haut risque ont été randomisés pour recevoir du rIFN ou de l'hydroxyurée. Bien que des réponses au rIFN soient survenues plus tard, des réponses hématologiques sans normalisation de la taille de la rate ont été observées à 36 mois chez 71 % des patients traités par rIFN contre 51 % pour le groupe traité par hydroxyurée ($p = 0,012$)²⁶. À 60 mois de suivi, 56 % des patients évaluables traités par rIFN ont vu leur charge allélique JAK2 diminuer à moins de 10 %. Un âge plus jeune et une charge allélique plus faible ont prédit une meilleure réponse moléculaire, ce qui suggère que l'initiation précoce du traitement pourrait entraîner un plus grand bénéfice à long terme²⁷.

La plupart des patients atteints de TE bénéficient probablement de l'AAS pour la prévention des événements vasculaires. Cependant, dans une revue rétrospective de 433 patients atteints de TE à faible risque, présentant une mutation *CALR*, le

traitement antiplaquettaire n'a pas affecté le risque de thrombose, mais a été associé à une incidence plus élevée de saignements (12,9 contre 1,8 épisodes pour 1000 patients par an, $p = 0,03$)²⁸. Les patients atteints d'une maladie à haut risque selon le IPSET-trombose doivent recevoir une faible dose d'AAS, tandis que ceux atteints d'une maladie à faible risque ou risque intermédiaire doivent recevoir l'AAS s'ils ont 60 ans ou plus, présentent la mutation *JAK2 V617F* ou ont des facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés¹⁵. La cytoréduction est recommandée pour les patients âgés de 60 ans et plus, ceux ayant des antécédents de thrombose et pour une numération plaquettaire supérieure à $1500 \times 10^9/l$. La cytoréduction est recommandée pour la thrombocytose extrême principalement pour réduire le risque de syndrome de Von Willebrand acquis et d'hémorragie majeure, car le risque de thrombose ne semble pas augmenter²⁹. L'hydroxyurée est généralement privilégiée comme traitement de première intention dans la TE. L'anagrelide et l'IFN sont

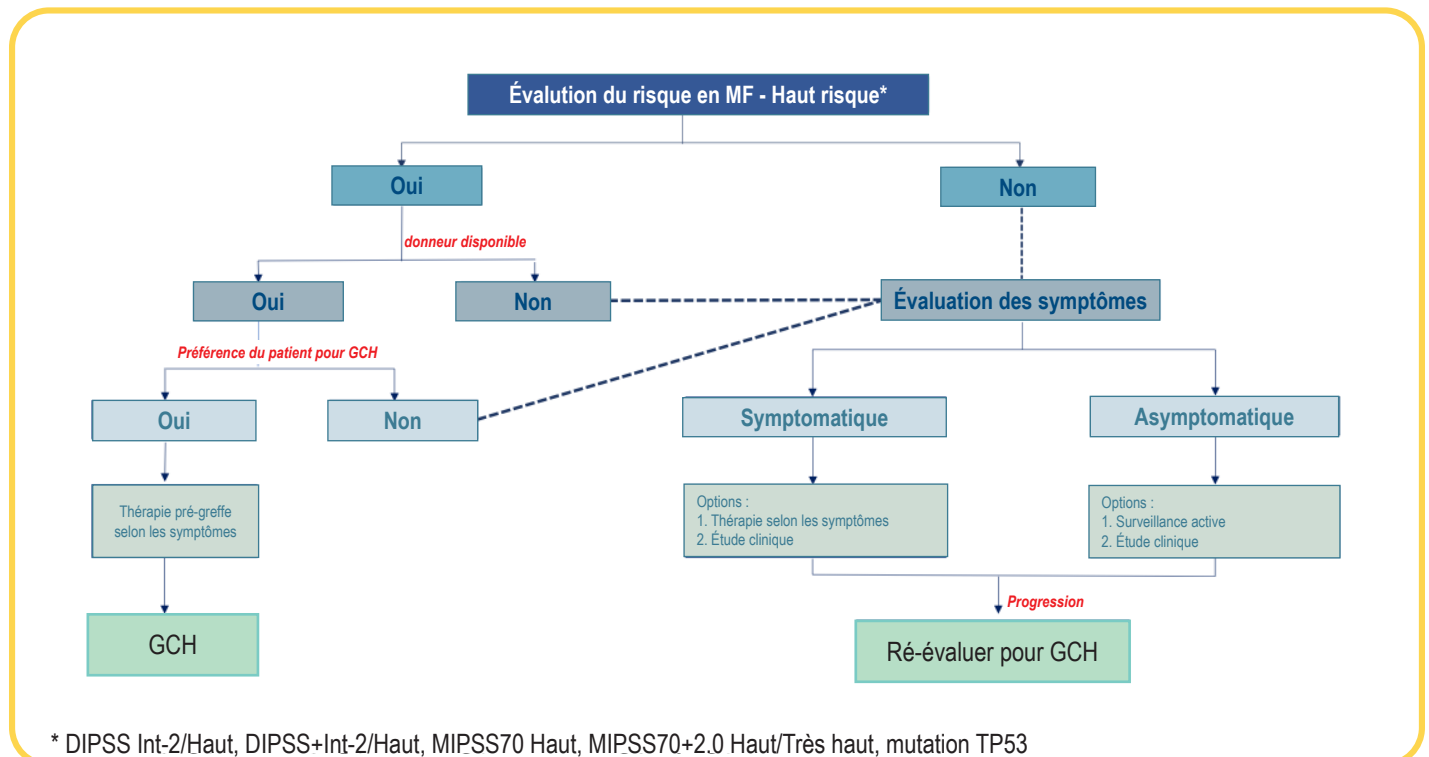


Figure 1. Algorithme de la prise en charge des patients atteints de MF en phase chronique, admissibles à une greffe. (utilisé avec l'autorisation de England J, Gupta V. Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 2021(1): 453-462.).

recommandés comme traitements de deuxième intention. L'étude SURPASS ET en cours, comparant le rIFN à l'anagrélide chez les patients présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée, peut aider à faire la lumière sur le traitement optimal dans ce contexte (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04285086>).

Traitement de la MF : les inhibiteurs des JAK et au-delà

La prise en charge de la MF débute par une évaluation du niveau de risque, tel que décrit ci-dessus (**Figure 1**). Chez les patients avec une maladie à plus faible risque, qui ne présentent aucun symptôme ou des symptômes minimes liés à la maladie, une surveillance active est recommandée. Pour les patients présentant une splénomégalie ou des symptômes liés à la MF, le ruxolitinib peut être bénéfique ; l'IFN ou l'hydroxyurée peuvent être indiquées si une cytoréduction est nécessaire^{17,30}, et les agents stimulant l'érythropoïèse peuvent être utiles chez les patients atteints d'anémie symptomatique présentant un taux sérique d'érythropoïétine est inférieur à 500 mU/ml.

Chez les patients présentant une maladie à risque plus élevé, qui sont admissibles à une greffe de cellules hématopoïétiques (GCH) et qui ont un donneur disponible, il est recommandé de les référer pour une GCH en première intention de traitement^{31,32}. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à la GCS, qui n'ont pas de donneur approprié ou qui désirent éviter la greffe, le ruxolitinib est le traitement préféré depuis près d'une décennie. Plusieurs études ont démontré que le ruxolitinib peut améliorer les symptômes liés à la maladie, la splénomégalie et la qualité de vie^{33,34}. Depuis l'approbation du ruxolitinib, un certain nombre d'autres inhibiteurs des JAK ont été mis au point, notamment le fédératinib, qui a été approuvé au Canada en septembre 2020. Le momelotinib et le pacritinib, qui visent à améliorer l'incidence

des événements indésirables tels que l'anémie et la thrombocytopenie, respectivement, sont actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase 3.

En plus des nouveaux inhibiteurs des JAK, un certain nombre d'agents expérimentaux sont à l'étude en association avec un inhibiteur de JAK. L'inhibiteur des protéines à bromodomaine et à domaine extra-terminal, le pélabresib (CPI-0610), l'inhibiteur de BCL-2/BCL-XL, navitoclax, et l'inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase, le pascalisib, ont tous montré un bénéfice clinique dans des études de phase 2 et sont actuellement en phase 3 (<https://clinicaltrials.gov>, NCT04603495, NCT04472598, NCT04551066).

Un autre agent d'intérêt est le luspatercept; il a été démontré qu'il améliore l'hémoglobine et réduit les besoins transfusionnels chez les patients atteints du syndrome myélodysplasique³⁵. L'anémie symptomatique est un besoin clinique non comblé dans la MF et, dans une étude de phase 2, le luspatercept en association avec le ruxolitinib a entraîné une indépendance transfusionnelle de 27 % pendant 12 semaines consécutives³⁶. Ce médicament est également en phase 3 d'essai en association avec le ruxolitinib, chez les patients atteints de MF avec une dépendance transfusionnelle de globules rouges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414>).

Conclusions et orientations futures

Des changements majeurs ont pu être observés au cours des dix dernières années dans le diagnostic, la détermination du pronostic ainsi que dans la prise en charge des NMP. Les mutations initiatrices conduisent à une activation autonome de la voie de signalisation JAK/STAT; le phénotype clinique et l'évolution de la maladie résultent d'une probable interaction complexe entre le contexte génomique du sujet, les processus inflammatoires et de l'acquisition

de nouvelles mutations. Il y a eu un regain d'intérêt pour l'IFN en raison de son potentiel à modifier la maladie et les essais en cours avec un suivi à long terme aideront à identifier sa place dans l'algorithme thérapeutique des NMP. La prise en charge de la MF commence par une évaluation des risques et une compréhension claire des objectifs et des préférences du patient. Pour les patients à risque plus élevé qui ne sont pas admissibles à la GCH ou qui ont choisi de ne pas la subir, il existe plusieurs nouveaux agents prometteurs et les patients devraient se voir offrir la participation à des essais cliniques, chaque fois que possible.

Références :

1. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365(9464): 1054–61.
2. Mejia-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 590.
3. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356(5): 459–68.
4. Merlinsky TR, Levine RL, Pronier E. Unfolding the role of calreticulin in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(10): 2956–62.
5. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2019; 134(25): 2242–8.
6. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2391–2405.
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2379–90.
8. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood* 2006; 107(5): 1864–71.
9. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013; 27(9): 1861–9.

10. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123(14): 2220–8.
11. Hasselbalch H. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2013; 24(2): 133–45.
12. Björn ME, Hasselbalch HC. The role of reactive oxygen species in myelo-fibrosis and related neoplasms. *Mediators of Inflammation* 2015; 2015(October): 648090.
13. Mesa RA, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: Findings from the MPN Landmark survey. *Cancer* 2017; 123(3): 449–58.
14. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2020; 95: 1599–1613.
15. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128–33.
16. Barbui T, Terreri A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018; 32: 1057–69.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2021. 2021 Aug 18; National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.
18. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(4): 310–18.
19. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, Vannucchi AM. MIPSS70+ version 2.0: Mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(17): 1769–70.
20. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al.
- A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31(12): 2726–31.
21. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–08.
22. Marchioloi R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 22–33.
23. Scherber RM, Geyer HL, Dueck AC, Kosiorek HE, Finzi G, Cavazzina R, et al. The potential role of hematocrit control on symptom burden among polycythemia vera patients: Insights from the CYTO-PV and MPN-SAF patient cohorts. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(6): 1481–7.
24. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomized phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2021; 8(3): e175–84.
25. Ginzburg Y, Kremyanskaya M, Kuykendall AT, Yacoub A, Yang J, Gupta SK, et al. Hepcidin Mimetic (PTG-300) reverses iron deficiency while controlling hematocrit in polycythemia vera patients. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 40–1.
26. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematology* 2020; 7: e196–208.
27. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Towards a potential operational cure in patients with polycythemia vera? Results from five years' ropoginterferon alpha-2b therapy in a randomized setting. *EHA* 2021. EP1076.
28. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernandez-Bolunda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica* 2016; 101(8): 926–31.
29. Gangat N, Szuber N, Jawaid T, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Young platelet millionaires with essential thrombocythemia. *American Journal of Hematology* 2021; 96(4): E93–5.
30. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leukemia & Lymphoma* 2021; 62(4):918–26.
31. Maze D, Arcasoy MO, Henrie R, Cerquozzi S, Damble R, Al Hadidi SA, et al. Role of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Patients with Myelofibrosis in the JAK Inhibitor Era. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 52–3.
32. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, Hu ZH, Ali H, Arcasoy MO, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Advances* 2020; 4(9): 1965–73.
33. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali H-K, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(9): 787–798.
34. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(9): 799–807.
35. Fenaux P, Platzbecker U, Muftic GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 140–51.
36. Gerds A, Vannucchi A, Passamonti F, Kremyanskaya M, Gotlib J, Palmer JM, et al. Duration of response to luspatercept in patients requiring red blood cell transfusions with myelofibrosis: Updated data from the phase 2 ACE-536-MF-001 Study. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 47–8.

abbvie

Innové
pour demain.

Avoir un impact
sur des millions
de personnes
aujourd'hui.

@abbviecanada
Abbvie.ca



 **Allergan**[™]
une société d'AbbVie

AUT-358

À PROPOS DE L'AUTEUR



Victor H Jimenez-Zepeda, MD

Le Dr Victor H. Jimenez Zepeda est un hématalogue exerçant à Calgary, en Alberta. Il est membre du Arnie Charbonneau Cancer Research Institute et du Tom Baker Cancer Center. Il est codirecteur du Programme de l'amylose de Calgary. Il est membre du Comité directeur de la base de données du Réseau de recherche de Myélome Canada et est membre d'autres sociétés internationales prestigieuses telles que l'International Myeloma Society, l'International Society of Amyloidosis, l'Association européenne d'hématologie, et l'American Society of Hematology, pour n'en citer quelques-unes.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'AMYLOSE À CHAÎNE LÉGÈRE (AL) EN 2022

Introduction

L'amylose à chaîne légère (AL) est une maladie rare, progressive et généralement mortelle (lorsqu'elle est avancée), caractérisée par un dysfonctionnement des organes, secondaire au dépôt de fibrilles mal repliées des immunoglobulines de chaînes légères produites par des plasmocytes clonaux ou par des cellules B¹. Bien que moins de 10 % des patients atteints de l'AL répondent aux critères CRAB d'un myélome symptomatique (élévation du Calcium, dysfonctionnement Rénal, Anémie et maladie des os « Bone »)², la majorité de ces patients présentent une altération significative des organes vitaux, tels que le cœur, les reins et le foie. Cela implique que les facteurs de risques habituellement utilisés pour l'évaluation du myélome multiple (MM) ne sont pas applicables à l'amylose AL. L'amylose à chaîne légère touche 8 à 10 individus par million de personnes par an^{3,4} et sa présentation clinique varie selon le nombre et l'étendue des organes vitaux touchés. Les sites de dépôt amyloïde peuvent varier d'un patient à l'autre, contribuant ainsi à une hétérogénéité des manifestations cliniques. Le cœur et le rein, qui sont les organes les plus touchés, peuvent entraîner une insuffisance rénale, une cardiomyopathie et des épanchements péricardiques et pleuraux¹. Les premiers symptômes qui apparaissent sont souvent non spécifiques (p. ex. perte de poids, fatigue). Malgré les progrès réalisés dans les outils de diagnostic et les options de traitement, le taux de mortalité précoce reste élevé; la mortalité attendue à un an est d'environ 30 %⁵. Malheureusement, au moment où le diagnostic d'amylose AL est posé et que le traitement est initié, la maladie est souvent devenue avancée.

Le diagnostic de l'amylose AL nécessite une démonstration histologique de dépôt amyloïde dans le tissu de biopsie, suivie d'un typage amyloïde pour identifier la protéine précurseur associée à la formation d'amylose⁶. La source tissulaire peut être l'organe impliqué par la formation d'amylose. Cependant, un tissu plus facilement accessible, comme la graisse sous-cutanée, doit d'abord être considéré dès que l'amylose est soupçonnée⁷. Une aspiration dans le coussinet adipeux combinée à une biopsie de moelle osseuse mèneront à un diagnostic chez 90 % des patients. Le rouge Congo est la coloration de référence pour la reconnaissance des dépôts d'amylose. Le tissu coloré au rouge Congo démontre une biréfringence de couleur vert-jaune sous la lumière polarisée, qui illustre une superstructure très organisée de fibrilles amyloïdes. Une fois le diagnostic de l'amylose établi, la prochaine étape est de procéder à un typage pour déterminer la protéine précurseur associée au dépôt de fibrilles. Quelques méthodes de typage sont disponibles. La technique de référence est la microdissection laser suivie de l'analyse protéomique par spectrométrie de masse, qui a une sensibilité et une spécificité élevées⁸. Les méthodes alternatives de typage comprennent les analyses à base d'antigènes et d'anticorps, telles que l'immunofluorescence, l'immunohistochimie et le marquage *immunogold*⁹. Il convient de souligner que la présence d'une protéine monoclonale chez un patient atteint d'amylose ne prouve pas le type AL¹⁰ car une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou « MGUS ») peut être trouvée chez 30 à 40 % des patients atteints de soit l'amylose à transthyréline (ATTR) systémique héréditaire, soit sénile (ou sauvage)¹¹. Enfin, la distinction entre

l'amylose AL « localisée » et « systémique » est nécessaire. La désignation « localisée » s'applique à l'amylose AL dans laquelle la protéine précurseur est produite au site du dépôt amyloïde et n'est généralement pas associée à une protéine monoclonale circulante détectable dans le sérum ou l'urine. Les sites habituels de l'amylose localisée sont l'arbre trachéobronchique, les poumons, les voies urinaires, la peau et les tissus mous, l'oropharynx, le tractus gastro-intestinal et les yeux^{12,13}.

En raison des manifestations cliniques causées par les protéines et de l'apparition insidieuse de la maladie, les indications pour les tests diagnostiques comprennent un large éventail de caractéristiques, y compris la protéinurie néphrotique non diabétique, la cardiomyopathie restrictive (non dilatée), l'augmentation du NT-proBNP, l'hépatosplénomégalie d'origine inconnue, le syndrome du canal carpien, l'œdème, le purpura ou la macroglossie. Les biomarqueurs sont également essentiels pour établir le diagnostic, ainsi que pour déterminer le pronostic et évaluer la réponse au traitement. Compte tenu de l'impact pronostique significatif de l'atteinte cardiaque sur la mort prématurée, plusieurs marqueurs de lésions cardiaques et de dysfonctionnement ont été rapportés¹⁴. Les taux sériques de NT-proBNP et de troponine T cardiaque (TnTc) ont d'abord été identifiés pour prédire la survie dans plusieurs cohortes de patients atteints d'amylose¹⁵⁻¹⁷. Ils ont plus tard été incorporés dans le premier système d'évaluation du pronostic largement utilisé pour l'amylose AL (Mayo 2004)¹⁷. La composition des biomarqueurs et leur seuil ont ensuite été révisés, et deux modifications au score original sont largement acceptées¹⁸. La version européenne du système de classification Mayo 2004 identifie les patients présentant des taux très élevés de NT-proBNP comme ayant un pronostic très défavorable et

divise le stade III en deux groupes, IIIa et IIIb, sur la base d'un seuil de 8500 ng/l pour le dosage sérique de NT-proBNP. Plus récemment, le groupe de Boston a rapporté des données sur l'utilisation du BNP et de la troponine I (TnI) dans la classification¹⁹. Une valeur du BNP supérieure à 81 pg/ml et une TnI supérieure à 0,1 ng/ml ont été utilisés dans ce système de classification validé.

Évaluation de la protéine monoclonale associée à l'amylose AL

Le dépistage de la protéine monoclonale se fait par l'électrophorèse sérique et urinaire des protéines, par les études d'immunofixation, et par le dosage des chaînes légères libres (FLC) sériques²⁰. Plus récemment, à la clinique Mayo, l'immunofixation a été remplacée par la méthode de spectrométrie de masse (*Mass-Fix*)²¹. Le test *Mass-Fix* a la capacité de détecter la protéine M avec des chaînes légères glycosylées, ce qui a été rapporté comme un facteur de risque de progression de l'amylose AL et d'autres désordres plasmocytaires²². De plus, l'aspiration et la biopsie de moelle osseuse ainsi que les tests d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) sont indiqués et peuvent influencer les décisions de traitement au cours de l'évolution de la maladie.

Immunophénotypage

La cytométrie en flux multidimensionnelle (CFM) est apparue comme un outil potentiel très sensible pour la détection de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. La recherche a démontré que des plasmocytes monoclonaux > 2,5 % au moment du diagnostic, détectés par CFM, sont associés à une survie plus courte²³. Plus récemment, un autre groupe a mis au point un algorithme informatisé automatisé pour évaluer la clonalité et a identifié trois sous-groupes ayant des résultats de survie différents²⁴.

Cytogénétique des plasmocytes anormaux

Des anomalies FISH ont été détectées chez les patients atteints d'amylose (AL). Une étude menée en 2009²⁵, a été l'une des premières à décrire l'utilité de cette approche pour identifier la translocation t(11;14) comme facteur de risque défavorable dans l'AL. D'autres chercheurs²⁶ ont décrit le lien entre le degré de la charge plasmocytaire, la maladie cardiaque avancée et la survie. Une recherche plus poussée²⁷ où on a stratifié les patients atteints de t(11;14) qui ont reçu des protocoles à base de bortézomib et d'un IMiD, ont montré que ce groupe avait une survie inférieure à celle de ceux qui n'avaient pas cette translocation. Il est important de noter que les cytogénétiques à haut risque observées dans le MM, soient la t(4;14), la t(14;16) et la del17p, ne sont pas courantes dans l'AL. Par contre, les clones de caryotypes plus complexes et la présence de la del17p ont un impact sur l'issue de la maladie. Le gain 1q21 a également été décrit comme un facteur pronostique défavorable indépendant, dans une série de 103 patients atteints d'AL traités par melphalan, dexaméthasone, chimiothérapie standard et daratumumab comme traitement de première intention²⁸.

Traitement de l'amylose AL

L'objectif du traitement de l'amylose AL est d'éradiquer le clone plasmocytaire sous-jacent afin de réduire rapidement la production de protéines de chaînes légères libres (FLC) mal repliées, d'atténuer des dommages supplémentaires aux organes et d'améliorer la survie globale²⁹.

Soins de soutien

Les mesures de soutien sont essentielles dans la prise en charge de l'amylose AL afin d'améliorer la qualité de vie, les symptômes et le maintien de la fonction des organes pendant que le traitement a lieu³⁰. Le principal pilier des soins de soutien est l'utilisation de diurétiques. Il convient

de noter que, dans l'amylose, la fonction cardiaque dépend de la précharge, et par conséquent, il est fondamental d'éviter la réduction du volume intravasculaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont généralement mal tolérés en raison de l'hypotension. De façon similaire, les inhibiteurs des canaux calciques sont contre-indiqués en raison de leurs effets inotropes négatifs³¹. Les patients présentant une hypotension orthostatique neurogène sévère auront besoin d'un traitement par midodrine et/ou droxidopa pour faciliter la titration de la dose de diurétiques.

Les thrombus intracardiaques sont une autre complication possible de l'amylose AL même en rythme sinusal³². Un thrombus auriculaire, principalement situé dans les appendices auriculaires droit ou gauche, a été trouvé par échocardiographie transœsophagienne chez 35 % des patients atteints de cette maladie³³. L'incidence de thromboembolie est plus élevée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire en présence d'amylose cardiaque que dans d'autres formes plus courantes de fibrillation auriculaire. Par conséquent, l'anticoagulation doit être envisagée sur une base individualisée, en tenant compte du risque hémorragique plus élevé de cette population dû à l'association potentielle de dépôt amyloïde vasculaire, d'un déficit en facteur X et d'une atteinte hépatique. En règle générale, une anticoagulation doit être administrée pour toute arythmie auriculaire et chez les patients présentant un rythme sinusal dont l'échocardiographie montre des caractéristiques de dysfonctionnement mécanique auriculaire gauche³⁴.

Également, la transplantation d'organe doit être soigneusement évaluée par une équipe multidisciplinaire, car le risque de récurrence de l'amylose dans le greffon et la progression du dépôt de fibrilles dans d'autres organes sont souvent observés. Par exemple, la

transplantation cardiaque pourrait être envisagée chez de jeunes patients présentant une atteinte cardiaque sévère isolée, où une thérapie antiplasmocytaire efficace ne pourrait être administrée, que si un remplacement d'organe se produit. L'implantation de dispositifs d'assistance au ventriculaire gauche est techniquement réalisable pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère causée par une amylose cardiaque avancée, mais le bénéfice possible n'est pas clair^{35,36}.

Autogreffe de cellules souches

Dans la pratique clinique, la première question à se poser est de savoir si le patient atteint d'AL est un candidat à une autogreffe de cellules souches (AGCS). Parmi les patients admissibles, l'AGCS est une excellente option avec un potentiel de survie à long terme. Toutefois, il n'existe aucune donnée issue d'essais randomisés pour soutenir qu'elle est supérieure à la chimiothérapie conventionnelle. Au contraire, une étude de phase 3 a conclu que le melphalan intraveineux à forte dose suivi d'une AGCS de sauvetage était inférieur au melphalan à dose standard plus dexaméthasone à forte dose (MDex) chez des patients nouvellement diagnostiqués³⁷. D'après la population en intention de traiter (ITT), la survie médiane pour MDex était de 57 mois contre 22 mois pour le bras avec AGCS ($p = 0,04$). Cependant, sur les 50 patients randomisés pour recevoir l'AGCS, seulement 37 ont reçu la greffe prévue et 9 d'entre eux sont décédés dans les 100 jours, ce qui indique un taux de mortalité liée au traitement (TRM) inacceptable de 24 %. Dans une analyse déterminante à 6 mois, aucune différence de survie n'a été notée entre les bras de traitement, le désavantage de survie de l'AGCS s'expliquant par le taux très élevé de TRM. Les essais cliniques actuels démontrent une TRM inférieure à 5 %³⁸⁻⁴⁰, suggérant une sélection inappropriée des patients dans cette étude, ce qui limite ses conclusions.

Thérapies chez les non greffés

Historiquement, le traitement de l'amylose AL ciblait le clone plasmocytaire et les traitements utilisés dans le MM étaient incorporés dans la prise en charge des patients atteints de l'AL. Le traitement doit être adapté au risque, en tenant compte de la gravité des dommages aux organes, des caractéristiques du clone et des comorbidités. On cherchera aussi à administrer le traitement le plus rapide et le plus efficace que les patients puissent tolérer de façon sécuritaire³⁰. Des réductions précoces et profondes de chaînes légères (LC) amyloïdes sont associées à de meilleures chances d'améliorer les organes et de prolonger la survie⁴¹⁻⁴³. L'approche optimale thérapeutique est encore un sujet de débat. Cependant, l'obtention d'une réponse dans les organes et d'une réponse hématologique profonde, devrait être l'objectif à long terme du traitement. De nouvelles définitions de la réponse et de l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) sont actuellement à l'étude pour l'AL^{41,44,45}.

La plupart des patients atteints d'amylose AL ne sont pas admissibles à l'autogreffe (AGCS). Historiquement, l'association de melphalan et de stéroïdes a toujours été l'approche de première ligne pour le traitement de l'AL⁴⁶. Mais, considérant l'efficacité des inhibiteurs de protéasome dans le MM, le bortézomib a été évalué en amylose AL. Des études dans le monde réel sur le CyBorD (cyclophosphamide, bortézomib et dexaméthasone) ont rapporté des réponses hématologiques chez 60 à 65 % des patients, des réponses cardiaques chez 17 à 32 % et des réponses rénales chez 15 à 25 % des patients^{45,47}. Ces résultats démontrent qu'il existe un besoin pour des traitements plus efficaces pour l'amylose AL. Fait encourageant, l'étude de phase III ANDROMEDA a montré que l'ajout de daratumumab au protocole CyBorD augmentait significativement les taux de réponse

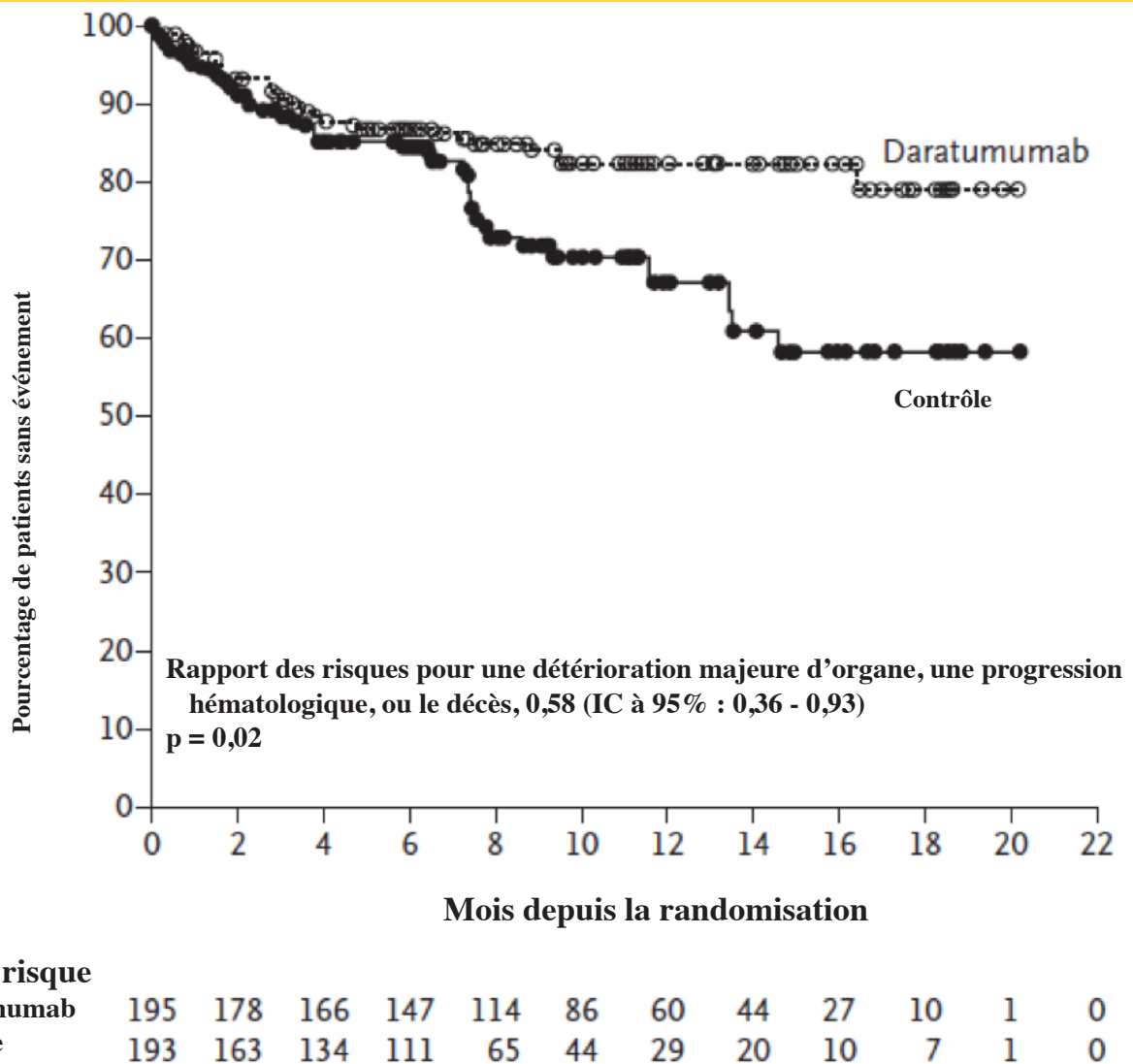


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression et sans détérioration majeure d'organe ou progression hématologique. Sont montrés, les résultats des estimations de Kaplan-Meier de la survie sans progression et sans détérioration majeure des organes ou progression hématologique, dans la population en intention de traiter. La détérioration majeure des organes a été définie comme une insuffisance cardiaque ou rénale terminale; adapté de Kastritis et al, 2021

complète hématologique (RCH) (53 % vs 18 %, $p < 0,001$), de réponse cardiaque (42 % vs 22 %) et de réponse rénale (53 % vs 24 %), avec un délai médian à la RC hématologique de 60 jours dans le groupe daratumumab-CyBorD par rapport à 85 jours dans le groupe CyBorD (**Figure 2**)⁴⁸.

L'intensification du traitement par le melphalan à forte dose est une option pour un sous-ensemble de patients. Cette option a été suggérée, comme approche séquentielle, lorsque les patients sous CyBorD n'obtiennent pas une réponse satisfaisante suite au traitement d'induction⁴⁹. De

plus, un essai de phase 3 auprès de patients atteints d'AL avec un risque intermédiaire, a démontré que le bortezomib, le melphalan et la dexaméthasone (BMDex) comparé au MDex, induisaient une réponse hématologique (RH) significativement plus élevée (81 % contre 57 %), une RC de 23 % contre 20 %, une TBRP de 42 % contre 20 % ainsi qu'une survie globale prolongée. Des réponses cardiaques et rénales ont été observées dans 38 % et 44 % des cas sous BMDex comparativement à 28 % et 43 % des cas sous MDex respectivement⁵⁰.

Environ 20 % des patients avaient

une condition cardiaque avancée au moment du diagnostic. Le traitement de ces patients, considérés comme à haut risque, demeure un besoin non satisfait. Initialement, l'étude collaborative européenne a rapporté un taux de réponse hématologique plus faible chez les patients avec une maladie de stade IIIb⁵¹. Ceci est probablement le reflet d'une maladie cardiaque très avancée. De plus, des études ont rapporté l'importance des réponses rapides chez les patients atteints de stade IIIb, démontrant une amélioration de la survie des patients traités par CyBorD par rapport à CTD (cyclophosphamide, thalidomide et dexaméthasone); et plus important

encore, que les patients présentant une réponse hématologique rapide en 1 mois avaient à une amélioration de la survie⁵². Sur la base de ces rapports, des études récentes ont exploré le bénéfice possible de la substitution de la dexaméthasone par la méthylprednisolone dans le but de diminuer la toxicité⁵³. Notamment, les patients traités par méthylprednisolone ont présenté des réponses plus rapides, ce qui s'est traduit par un meilleur taux de survie (SG à 2 ans de 65 % contre 43 %). Notre groupe a présenté un rapport préliminaire sur l'utilisation de CyBorMe (cyclophosphamide, bortézomib et méthylprednisolone) pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints d'amylose AL traités dans un seul centre de référence et comparés à un groupe historique de patients traités avec un régime CyBorD standard utilisé dans notre établissement. Les taux de réponse globale (TRG) étaient similaires entre les deux groupes, CyBorD et CyBorMe respectivement (90,6 % contre 100 %, $p = 0,7$). Par contre, les patients du groupe CyBorMe avaient un délai à la première réponse plus rapide (4

semaines contre 6) et une meilleure réponse par rapport à CyBorD ($p = 0,003$ et $0,047$ respectivement). De plus, une tendance à la baisse de la dFLC après un mois a été observée ainsi qu'un taux de réponse cardiaque plus élevé (44 % contre 31 % des patients traités par CyBorMe et CyBorD, respectivement). Des 7 cas avec atteinte cardiaque évaluables, 3 patients ont présenté une réponse cardiaque à une médiane de 8 semaines⁵⁴.

Le vénétoclax est également une option attrayante pour les patients avec une $t(11;14)$, mais peu de données sont disponibles à ce jour. Bien qu'un changement de traitement dans l'amylose AL soit généralement provoqué par l'apparition d'une progression hématologique ou dans les organes, il existe un consensus grandissant sur le fait que l'incapacité à obtenir une réponse optimale au cours des premiers cycles de traitement, devrait également entraîner un changement de thérapie⁵⁵. Compte tenu du mauvais pronostic des patients qui ont une réponse sous-optimale au traitement de première intention,

et des résultats encourageants de ces études, de la recherche supplémentaire est nécessaire afin d'identifier le moment optimal de l'évaluation de la réponse et de mieux comprendre le rôle du passage précoce au traitement de deuxième intention dans l'amylose AL.

Thérapie antifibrillaire dirigée

Jusqu'à présent, les traitements de l'amylose AL visaient à réduire les chaînes légères libres en s'attaquant au clone malin des cellules B. Deux anticorps anti-amyloïde ont été testés récemment dans des essais cliniques pour l'amylose AL, mais malgré des résultats préliminaires encourageants, d'autres études cliniques ont été interrompues en raison de leur futilité ou d'une toxicité défavorable^{56,57}. Encore récemment, le CAEL-101, un anticorps monoclonal qui réagit avec un épitope conformationnel présent sur les LC fibrillaires partiellement dénaturées, a été étudié dans le cadre d'une étude de phase 1a/b. Tous les patients ont été exposés à de 1 à 10 lignes de traitement, et les temps médians depuis l'administration de la dernière chimiothérapie étaient de 2,6 et 7,4 mois dans les phases 1a et

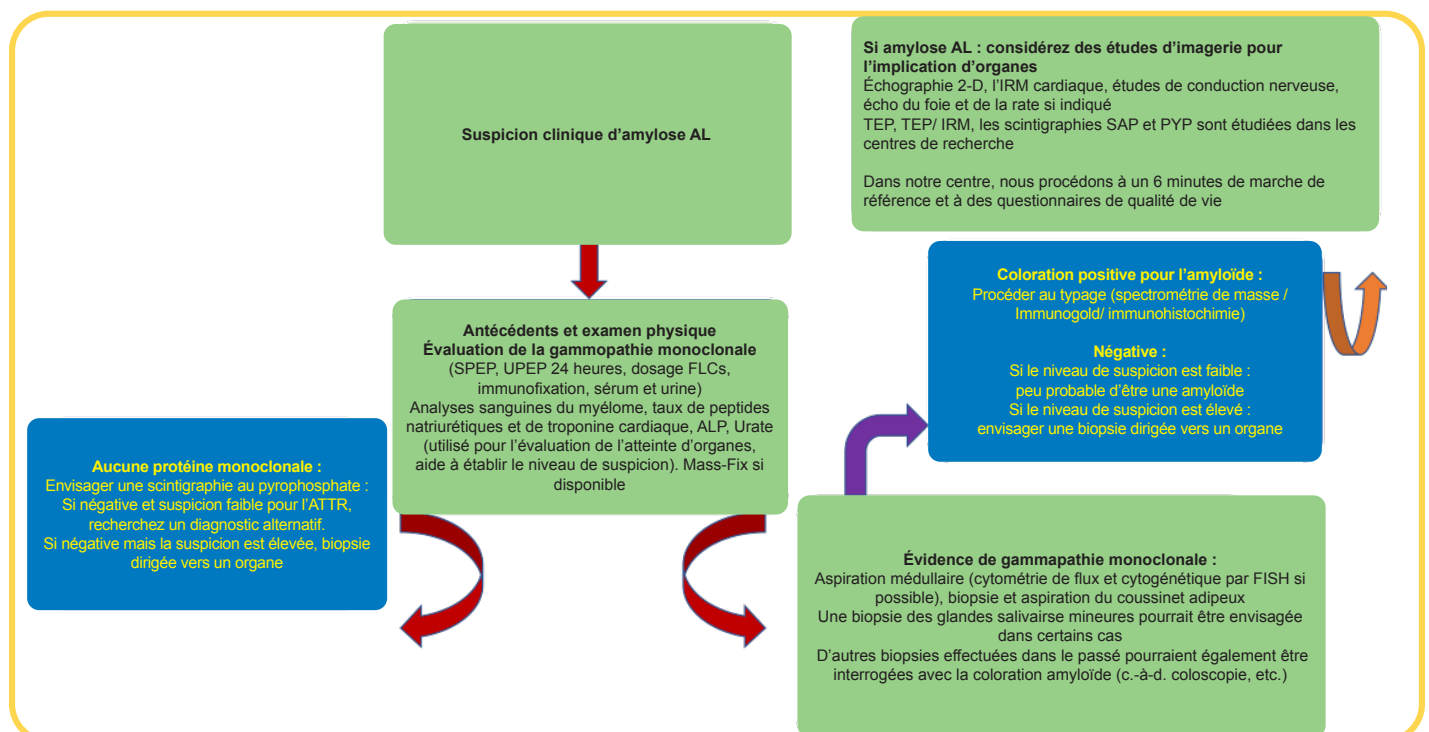


Figure 1. Algorithme de diagnostic de l'amylose AL

Ib de l'étude. Vingt patients (74 %) présentaient une TBRP au moment de la première perfusion de CAEL-101. Quinze des 24 patients (63 %) ont présenté une réponse thérapeutique au CAEL-101, comme en témoignent les biomarqueurs sériques ou les modalités objectives d'imagerie, avec un temps médian à la réponse de 3 semaines⁵⁸. Cette étude fournit la justification pour le développement d'un essai clinique de phase 3 auprès de patients atteints d'amylose AL de stade IIIa et IIIb, randomisés au CAEL-101 plus CyBorD ou au CyBorD seul.

Conclusion

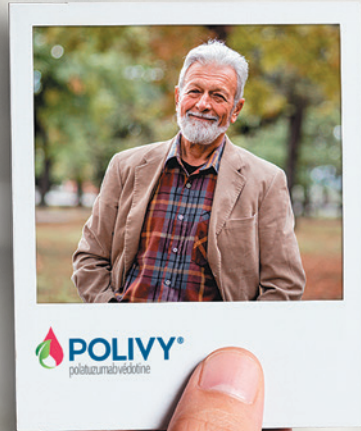
L'amylose AL est une maladie rare souvent associée à des résultats dévastateurs dus à une maladie cardiaque avancée. Comme les retards dans le diagnostic de l'amylose AL sont fréquents, il est crucial de trouver des biomarqueurs qui pourraient potentiellement nous aider à diagnostiquer cette entité. L'approbation récente par la FDA et par Santé Canada du CyBorD en association avec le daratumumab, ce qui en fait le premier et seul traitement approuvé pour les patients atteints d'amylose AL nouvellement diagnostiquée. À la suite de cette approbation excitante, davantage de travail est nécessaire pour améliorer la sensibilisation et faire progresser la recherche qui pourrait potentiellement conduire à un diagnostic précoce et à une utilisation innovante de nouvelles combinaisons d'agents.

Références :

1. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient*. 2018 Apr;11(2):207-216.
2. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4319-24.
3. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992 Apr 1;79(7):1817-22.
4. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):525-32.
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Advances in therapy*. 2015 Oct;32(10):920-8.
6. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32(5):770-780.
7. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. *Ann Med*. 2017 Nov;49(7):545-551.
8. Dasari S, Theis JD, Vrana JA, et al. Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1852-1864.
9. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2239-44.
10. Sidiqi MH, Dasari S, McPhail ED, et al. Monoclonal gammopathy plus positive amyloid biopsy does not always equal AL amyloidosis. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):E141-E143.
11. Phull P, Sanchoraawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018 Mar;25(1):62-67.
12. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. *Lancet Haematol*. 2015 Jun;2(6):e241-50.
13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1881-7.
14. Fotiou D, Theodorakakou F, Kastritis E. Biomarkers in AL Amyloidosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 9;22(20).
15. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):465-71.
16. Palladini G, Milani P, Merlini G. Predicting survival in light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2019 Jul;104(7):1294-1296.
17. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3751-7.
18. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95.
19. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood*. 2019 Jan 17;133(3):215-223.
20. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 2009 Aug;55(8):1517-22.
21. Dispenzieri A, Larson DR, Rajkumar SV, et al. N-glycosylation of monoclonal light chains on routine MASS-FIX testing is a risk factor for MGUS progression. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2749-2753.
22. Kourelis T, Murray DL, Dasari S, et al. MASS-FIX may allow identification of patients at risk for light chain amyloidosis before the onset of symptoms. *Am J Hematol*. 2018 Nov;93(11):E368-E370.
23. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood*. 2017 Jan 5;129(1):82-87.
24. Puig N, Paiva B, Lasa M, et al. Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1256-1267.
25. Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Translocation t(11;14) and survival of patients with light chain (AL) amyloidosis. *Haematologica*. 2009 Mar;94(3):380-6.
26. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J*. 2015 May 1;5:e310.
27. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7):1562-1569.
28. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014 Mar;21(1):9-17.
29. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, McCulloch S, et al. Treatment response measurements and survival outcomes in a cohort of newly diagnosed AL amyloidosis. *Amyloid*. 2021 Sep;28(3):182-188.
30. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):363-371.

31. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol*. 1985 Jun 1;55(13 Pt 1):1645-32. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995 Nov;74(5):541-4.
33. Feng D, Syed IS, Martinez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2490-7.
34. Falk RH, Alexander KM, Liao R, et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 20;68(12):1323-41.
35. Patel KS, Hawkins PN, Whelan CJ, et al. Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2014 Dec 22;2014.
36. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014 Jan;11(1):158-62.
37. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1083-93.
38. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1323-1329.
39. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3741-9.
40. Sharpley FA, Petrie A, Mahmood S, et al. A 24-year experience of autologous stem cell transplantation for light chain amyloidosis patients in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019 Dec;187(5):642-652.
41. Milani P, Basset M, Nuvolone M, et al. Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. *Blood Cancer J*. 2020 Sep 1;10(8):90.
42. Sidana S, Milani P, Binder M, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020 Apr 14;10(4):41.
43. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4541-9.
44. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al. Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 16;11(2):34.
45. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019 Dec 19;134(25):2271-2280.
46. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2936-8.
47. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):612-5.
48. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021 Oct 01;385(1):46-58.
49. Basset M, Milani P, Nuvolone M, et al. Sequential response-driven bortezomib-based therapy followed by autologous stem cell transplant in AL amyloidosis. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4175-4179.
50. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.
51. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013 Apr 25;121(17):3420-7.
52. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2018 Apr;103(4):e165-e168.
53. Mahmood A SS, Harrison S, Manwani R, Sharpley F, Quarta C, Rezk T, Martinez A, Yoong K, Rabin N, Popat R, Kyriacou C, Papanikolaou X, D'Sa S, Lachmann H, Whelan C, Gillmore J, Fontana M, Hawkins P and Wechalekar A. Bortezomib-High dose Methylprednisolone offers improved hematological response and overall survival compared to Bortezomib-Dexamethasone in Systemic Light Chain Amyloidosis. *EHA Library*. 2019 [cited PB2127 p.]. Abstract available at
54. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, Fine N, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Methylprednisolone (CyBorMe) for the Treatment of AL Amyloidosis: Initial Experience From a Single Center. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Oct;37(4):675-678.
55. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood*. 2020 12 03;136(23):2620-2627.
56. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1106-14.
57. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NED001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1097-103.
58. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, et al. Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2021 Dec 23;138(25):2632-2641.

IMAGINEZ LES POSSIBILITÉS



PrPOLIVY[®] (polatuzumab védotiné), qui est indiqué, en association avec la bendamustine et le rituximab (BR), pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou récidivant (LDGCB R/R), sans autre indication, chez qui une autogreffe de cellules souches (AGCS) n'est pas envisageable et qui ont déjà suivi au moins un traitement antérieur, bénéficiant d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant de nouveaux résultats permettant d'attester son bienfait sur le plan clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.

POLIVY : une option de traitement d'association pour les patients atteints d'un LDGCB R/R chez qui l'AGCS n'est pas envisageable.

Usage clinique

Enfants (< 18 ans) : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de POLIVY n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : la fréquence des manifestations indésirables de grade ≥ 3 et des abandons du traitement par POLIVY était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. Il n'y a pas suffisamment de données issues d'essais cliniques pour déterminer s'il y a une différence significative entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes pour ce qui est de la réponse au traitement par POLIVY.

Mises en garde et précautions les plus importantes

Manifestations indésirables cliniquement significatives et mettant la vie en danger

Pour de plus amples renseignements

Veillez consulter la monographie à l'adresse https://www.rochecanada.com/content/dam/rochexx/roche-ca/products/fr/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Polivy/Polivy_PM_F.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les mises en garde et les précautions, les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques, qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Il est également possible de se procurer la monographie en téléphonant au service d'Information sur les médicaments de Roche au 1-888-762-4388.

RÉFÉRENCE : Monographie actuelle de POLIVY[®], Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Si vous souhaitez recevoir ces renseignements dans un format accessible, veuillez communiquer avec Roche au 1-800-561-1759.

Des infections graves, engageant le pronostic vital ou fatales, y compris des infections opportunistes, ont été signalées chez des patients traités par POLIVY.

Cas graves de dépression médullaire
Des cas de neutropénie, de neutropénie fébrile, de thrombopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients traités par POLIVY.

Administration

POLIVY doit être administré uniquement par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'utilisation de traitements antinéoplasiques.

Autres mises en garde et précautions pertinentes

- Réactions liées à la perfusion
- Syndrome de lyse tumorale (SLT)
- Toxicité hépatique
- Neuropathie périphérique
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Test de grossesse : il faut déterminer si les patientes aptes à procréer

sont enceintes avant d'instaurer le traitement par POLIVY.

- Contraception : les femmes aptes à procréer doivent être avisées du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par POLIVY et pendant au moins 9 mois après l'administration de la dernière dose de ce médicament.
- Femmes qui allaitent : il faut aviser les femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par POLIVY et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.
- Fertilité : d'après les résultats d'études menées chez l'animal, POLIVY peut altérer la fonction reproductrice et la fertilité masculines.
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Richard LeBlanc, MD

Le Dr Richard LeBlanc est hématologue et oncologue médical à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal. Il a obtenu son diplôme de médecine de l'Université Laval en 1995. Il a complété sa médecine interne en 1998, et son hématologie en 2000, de l'Université Laval. Par la suite, il a passé deux ans au Dana Farber Cancer Institute de la Harvard Medical School à Boston, de 2000 à 2002, afin d'effectuer un stage postdoctoral en recherche et développer une expertise dans le myélome multiple. En 2004, il a complété sa formation en oncologie médicale à l'Université de Montréal. Il est professeur agrégé de médecine au Département de médecine de l'Université de Montréal. Depuis 2012, il est titulaire de la Chaire Myélome Canada à l'Université de Montréal. Le Dr LeBlanc se consacre principalement à l'amélioration des soins, de l'enseignement et de la recherche sur le myélome multiple.

GREFFER OU NE PAS GREFFER DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Introduction et bénéfices de l'autogreffe de cellules souches

Le myélome multiple (MM) est le deuxième cancer hématologique le plus fréquent. Il se manifeste par une prolifération et une accumulation de plasmocytes anormaux (cellules myélomateuses), et se niche de préférence, dans la moelle osseuse. Il induit une morbidité importante, y compris des lésions lytiques osseuses, de l'insuffisance rénale, de l'anémie et des infections, pour n'en nommer que quelques-unes¹. Bien que le MM demeure en grande partie incurable, il s'agit d'une maladie sensible à la chimiothérapie. L'utilisation de melphalan intraveineux à haute dose (100-140 mg /m²) dans le traitement du MM, a été étudiée pour la première fois, il y a près de 4 décennies². Par la suite, la dose de melphalan a été augmentée et a été combinée une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques afin de diminuer la toxicité associée à l'aplasie³. Les résultats d'études de phase 3, comparant la chimiothérapie seule à la chimiothérapie, suivie de melphalan à haute dose et d'une greffe autologue de cellules souches, sont apparus au milieu des années 90, avec la publication de l'étude IFM-90⁵. Les résultats ont démontré des avantages cliniques significatifs sur le taux de réponse, sur la survie sans événement, et même, sur la survie globale, dans une cohorte de deux cents patients de moins de 65 ans, non traités auparavant. De cette étude marquante, ont découlé des études de confirmation au début des années 2000⁶⁻⁸. Au cours des 20 dernières années, quoique le traitement des patients admissibles à la greffe s'est amélioré, principalement en raison de meilleurs régimes d'induction et par l'ajout de traitement d'entretien¹¹⁻¹³, la greffe autologue de cellules souches demeure la pierre angulaire du traitement des patients atteints de MM. En effet, malgré des traitements novateurs et plus efficaces pour le MM, la greffe autologue de cellules souches continue de démontrer des avantages cliniques (**Tableau 1**)^{9,10,14-17}. De plus, la greffe autologue en tandem a démontré des avantages en termes de survie sans progression et de survie globale, pour certains patients présentant une cytogénétique de faible risque¹⁷.

En 2022, avec une meilleure connaissance du MM, une prise de conscience des conséquences potentielles du melphalan à haute dose et avec des modalités de traitement nouvelles et plus efficaces, le rôle de la greffe autologue de cellules souches devient certainement une question à débattre. Le but de cet article est de présenter les avantages et les inconvénients de la greffe autologue de cellules souches, dans notre réalité canadienne (**Figure 1**). Cet article vise à mieux évaluer son rôle en tant qu'option thérapeutique, compte tenu des ressources limitées de notre système de santé, dans lequel, de nombreux nouveaux médicaments ne seront pas disponibles ou accessibles au Canada avant plusieurs années.

Risques du melphalan à haute dose

Le melphalan à haute dose est bien connu pour son risque important d'effets indésirables tels que : la suppression sévère de la moelle osseuse qui peut entraîner des infections ou des saignements, la toxicité gastro-intestinale sévère avec des nausées, des vomissements, de la diarrhée, et la mucosité avec ulcération qui augmente encore le risque d'infection par

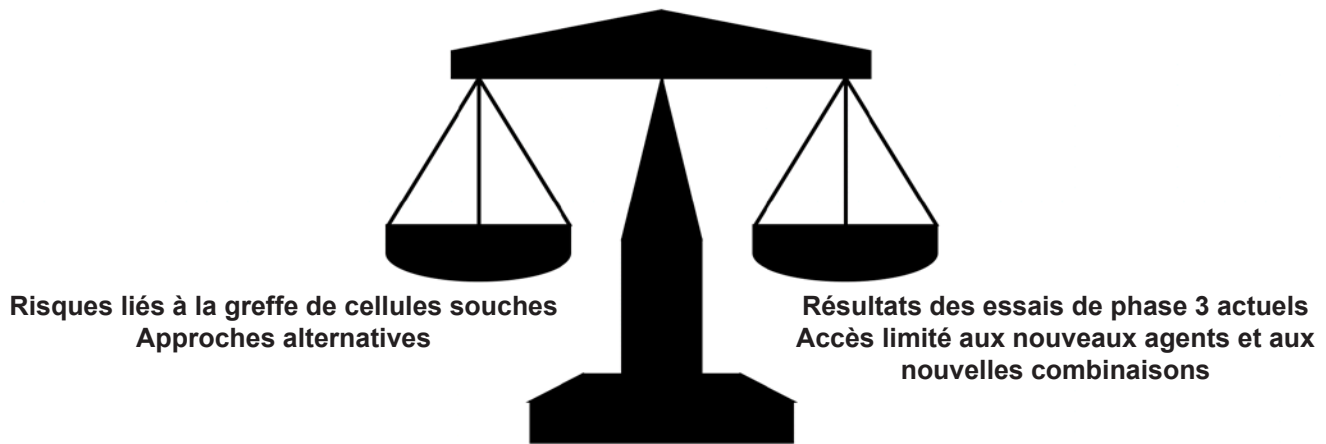


Figure 1. Peser le pour et le contre de la greffe autologue de cellules souches; avec l'autorisation de Richard LeBlanc, MD

translocation bactérienne entre autres risques¹⁸. Le risque de mortalité précoce dans les premiers mois suivant la greffe autologue de cellules souches est d'environ 1 à 2 %⁵ et résulte principalement de complications infectieuses.

Au-delà du risque de complications et de mortalité associée au melphalan à haute dose, se trouve le risque de second cancer primitif. Dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 841 patients consécutifs atteints de MM, ayant subi une greffe autologue de cellules souches entre 1989 et 2009, l'incidence cumulative globale de second cancer primitif s'est avérée être de 5,3 % à 5 ans et de 11,2 % à 10 ans, lorsque les cancers de la peau non mélaniques ont été exclus de l'analyse finale¹⁹. De plus, ce risque continue de s'accroître avec l'utilisation du lénalidomide en traitement d'entretien^{19,20}.

Le melphalan, en tant qu'agent alkylant, induit des dommages à l'ADN et l'exposition au melphalan à haute dose, augmente la charge mutationnelle détectée entre le diagnostic et la rechute, de 10 à 20 %²¹. Cliniquement, il a été démontré que le melphalan a multiplié de 10 à 50 fois le risque relatif de leucémie myéloïde aiguë, et par 100 fois, le risque de syndrome myélodysplasique, lors de l'analyse d'une base de données de

plus de 9 000 receveurs d'autogreffe de cellules hématopoïétiques pour le lymphome hodgkinien (n = 916), le lymphome non hodgkinien (n = 3546) et le MM (n = 4566), entre 1995 et 2010 et rapporté par le *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*²². Ceci est particulièrement important puisque la survie globale des patients atteints de myélome ne cesse de s'améliorer. Dans une analyse récente sur 14 532 patients atteints de myélome, le taux de survie à 10 ans a favorisé les patients qui n'ont pas reçu de greffe²³. De plus, pour les survivants à long terme suite à une autogreffe de cellules souches, l'incidence cumulative sur 10 ans de problèmes de santé chroniques graves et/ou potentiellement mortels approche les 60 %, ce qui représente un fardeau significatif lié à la morbidité pour ces patients²⁴. Alors que les schémas thérapeutiques qui excluent la greffe deviennent plus efficaces, la greffe autologue de cellules souches pourrait éventuellement être considérée comme inutile et pourrait nécessiter un réexamen de son profil risque-bénéfice.

Approches alternatives

Il a été démontré que la combinaison d'agents immunomodulateurs et d'inhibiteurs du protéasome avec la dexaméthasone, avait une activité

substantielle contre le MM^{25,26}.

Les bénéfices observés avec cette combinaison soulèvent des questions sur le rôle de l'autogreffe de cellules souches. L'étude IFM 2009 a comparé l'association bortézomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRD) en induction, accompagnée d'une consolidation avec ou sans autogreffe de cellules souches, suivie du lénalidomide en entretien, comme traitement de première intention pour les patients admissible à la greffe. Bien que la survie sans progression (SSP) médiane ait été significativement plus longue dans le groupe greffé (50 mois contre 36; RR = 0,65; p < 0,001)⁹, une analyse de suivi à long terme à 95 mois a démontré que la SSP2 médiane était comparable entre les deux groupes (RR = 0,96; p = 0,751), et que le taux de survie globale était de 60,2 % dans le bras VRD contre 62,2 % dans le bras transplanté (RR = 1,03; p = 0,815)²⁷. Cependant, 77 % des patients randomisés dans le groupe non greffé en traitement de première intention ont reçu une autogreffe de cellules souches, au moment de la rechute²⁷. De façon semblable, l'étude FORTE a comparé la combinaison carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd) en induction, accompagnée d'une consolidation avec ou sans autogreffe de cellules souches, suivie d'un

Études Références	n	Induction	Intensification	Consolidation	Entretien	≥ RP	≥ TBRP	≥ RC	MRM	SSP (mois)	SG (%)
RV-MM-PI-209 ¹⁴	273	Rd x 4	AGCS x 2 vs MPR x 6	Aucune	Len vs aucun	- -	- -	36 % 34 %	NE NE	m : 43,0 m : 22,4	@4 ans : 81,6 % @4 ans : 65,3 %
EMN-441 ¹⁵	389	Rd x 4	AGCS x 2 vs RCD x 6	Aucune	Len+pred vs Len seul	- -	- -	33 à 37 % 23 à 27 %	NE NE	m : 43,3 m : 28,6	@4 ans : 86 % @4 ans : 73 %
EMN02 ¹⁷	1197	VCD x 3 à 4	AGCS x 1 à 2 vs VMP x 4	VRD x 2 vs aucune	Len	95 % 95 %	84 % 77 %	44 % 40 %	s.o. s.o.	m : 56,7 m : 41,9	@5 ans : 75,1 % @5 ans : 71,6 %
IFM2009 ⁹	700	VRD x 3	AGCS x 1 vs VRD x 3	VRD x 2	Len x 1 an	99 % 97 %	88 % 77 %	59 % 48 %	79 %* 65 %*	m : 50 m : 36	@4 ans : 81 % @4 ans : 82 %
FORTE ¹⁰	474	KRd x 4 vs KRd x 4 vs KCd x 4	AGCS x 1 KRd x 4 AGCS x 1	KRd x 4 KRd x 4 KCd x 4	K-Len vs Len seul	97 % 94 % 91 %	89 % 87 % 76 %	54 % 57 % 42 %	80 %# 69 %# 73 %#	m : NA m : 55,3 m : 53	@4 ans : 86 % @4 ans : 85 % @4 ans : 76 %
MANHATTAN ⁴⁰	41	DKRd x 8	selon SdS	-	selon SdS	100 %	95 %	95 %	71 % [∞]	@1 an : 98 %	@1 an : 100 %

Tableau 1. Études influençant la décision pour une greffe autologue de cellules souches, avec l'autorisation de Richard LeBlanc, MD

* Effectuée pour les patients atteignant ≥ TBRP après la consolidation et l'entretien (au seuil de 10⁻⁴).

Effectuée pour les patients atteignant ≥ TBRP avant l'entretien et tous les 6 mois durant l'entretien (au seuil de 10⁻⁵).

∞ Effectuée après le DKRd pour 8 cycles, tous les 28 jours (seuil de 10⁻⁵).

Abréviations : @, à; AGCS, autogreffe de cellules souches; DKRd, daratumumab-carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone; K, carfilzomib; KCd, carfilzomib-cyclophosphamide-dexaméthasone; KRd, carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone; Len, lénalidomide; m, médiane; MPR, melphalan-prednisone-lénalidomide; MRM, maladie résiduelle minimale; NA, non atteinte; NE, non-évaluée; pred, prednisone; RC, réponse complète; RCD, lénalidomide-cyclophosphamide-dexaméthasone; Rd, lénalidomide-dexaméthasone; RP, réponse partielle; SdS, standard de soins; SG, survie globale; s.o., sans objet; SSP, survie sans progression; TBRP, très bonne réponse partielle; VCD, bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone; VMP, bortezomib-melphalan-prednisone; VRD, bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone. Les caractères **en gras** représentent une partie de la randomisation pour ces études.

traitement d'entretien, en traitement de première intention chez les patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué, âgés de 65 ans ou moins et admissibles à la greffe. Bien que le taux de réponse global soit similaire dans les deux groupes, le taux de maladie résiduelle minimale négatif et la survie sans progression étaient en faveur du groupe avec greffe¹⁰. Ces études suggèrent toujours un rôle potentiel pour l'autogreffe de cellules souches, mais peut-être pas, comme traitement de première intention (**Tableau 1**).

En plus des agents immunomodulateurs et des inhibiteurs du protéasome, les anticorps monoclonaux contre le CD38 sont apparus comme options thérapeutiques très efficaces et disponibles pour les cliniciens. Dans des essais randomisés de phase 3, il a été démontré que le daratumumab améliore significativement la survie sans progression et la survie globale, à la fois dans le traitement de première intention²⁸⁻³¹, et dans le contexte de la rechute³²⁻³⁸. Plus spécifiquement, chez les patients admissibles à la greffe, l'étude randomisée de phase 2 GRIFFIN comparant le lénalidomide, le bortézomib et la dexaméthasone (RVd) avec ou sans daratumumab (quadruplet) en traitement d'induction, suivi d'une consolidation, d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement d'entretien, a démontré un taux de réponse global impressionnant de 99 % dans le groupe de traitement à base de daratumumab. Le groupe daratumumab (D-RVd) a également obtenu une \geq RC de 51,5 % par rapport à 42,3 % dans le bras RVd, une \geq TBRP de 90,9 % contre 73,2 % dans le bras RVd, et un taux de maladie résiduelle minimale négatif significativement plus élevé de 51 % par rapport à 20,4 % dans le bras RVd ($p < 0,0001$)³⁹. Après un suivi médian de 22,1 mois, la survie sans progression estimée à 24 mois était de 95,8 % (IC à 95 %, 89,2 à

98,4) dans le groupe D-RVd et de 89,8 % (IC à 95 %, 77,1 à 95,7) dans le groupe RVd. Sur la base de ces résultats prometteurs, l'étude clinique non randomisée de phase 2 MANHATTAN a évalué l'efficacité du traitement quadruplet composé de daratumumab-KRd, chez des patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqué et admissibles à la greffe, sans melphalan à haute dose et avec une autogreffe de cellules souches. Le traitement a été administré pendant huit cycles de 28 jours et a entraîné un taux de maladie résiduelle minimale négatif de 71 % (29 patients sur 41), un taux de survie sans progression à 1 an et un taux de survie globale de 98 % et 100 %, respectivement (**Tableau 1**)⁴⁰.

Discussion

Au cours des dernières décennies, les patients avec le myélome ont atteint des taux de survie plus longs grâce à la découverte et à l'approbation de nouveaux traitements et de nouvelles combinaisons d'agents⁴¹. Toutefois, au Canada, l'accessibilité à bon nombre de ces traitements est limitée et varie d'une province à l'autre. Par exemple, la plupart des centres utilisent encore le protocole cyclophosphamide-bortézomib-dexaméthasone (CyBorD) comme traitement d'induction pour les patients admissibles à la greffe, au lieu des associations RVd ou KRd qui sont plus efficaces⁴². De plus, les thérapies à base de daratumumab comme options de traitement en première intention, telles que celles utilisées dans les essais CASSIOPEIA³¹, GRIFFIN³⁹ et MANHATTAN⁴⁰, ne sont pas disponibles au Canada, pas plus que l'utilisation de traitements en quadruplet. Dans le contexte de ces restrictions d'accès et tenant compte de la littérature issue des essais randomisés avec les agents actuellement disponibles au Canada, un bénéfice clinique est encore démontré pour l'utilisation de l'autogreffe de cellules souches. Il est donc prudent de poursuivre l'utilisation de la greffe de cellules

souches pour les patients atteints de myélome qui y sont admissibles, dans le cadre de l'arsenal thérapeutique.

Notons toutefois que les résultats impressionnants de l'étude MANHATTAN - sans melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches - sont certainement à considérer. Sur la base de ces résultats, une vaste étude randomisée multicentrique de phase 2 (ADVANCE) (NCT04268498) à trois groupes recrute actuellement. On y compare le traitement initial soit VRd, comparé à KRd et à daratumumab-KRd. Après 8 cycles, les patients qui atteignent une maladie résiduelle minimale négative, recevront un traitement d'entretien avec le lénalidomide, pour un maximum de 2 ans. Ceux qui ont une maladie résiduelle minimale positive auront la possibilité de recevoir une autogreffe de cellules souches (si disponible), avant d'initier le même traitement d'entretien. Pour mieux évaluer le rôle de la greffe autologue de cellules souches, une stratégie similaire adaptée à la maladie résiduelle minimale, sera utilisée dans l'étude de phase 3 MIDAS IFM 2020-02 (NCT 04934475). Après un traitement d'induction par isatuximab-KRd pour 6 cycles, les patients qui obtiennent une maladie résiduelle minimale négative seront randomisés, soit au même traitement sous forme de consolidation pour 6 autres cycles, soit au melphalan à haute dose, suivi d'une autogreffe de cellules souches, et d'une consolidation par isatuximab-KRd pour 2 cycles. Tous les patients recevront 3 ans de traitement d'entretien avec le lénalidomide. Les résultats de cette étude pourraient éventuellement nous aider à d'identifier une sous-population pour laquelle la greffe autologue de cellules souches peut être évitée.

De nombreuses nouvelles thérapies émergent également avec certaines modalités immunothérapeutiques qui démontrent des résultats

particulièrement prometteurs, tels que le récepteur antigénique chimérique (CAR)-T et les anticorps bispécifiques. Bien qu'encore au début de leur cycle de vie de développement, ces modalités thérapeutiques ont montré des résultats impressionnants chez les patients atteints de MM récidivant/réfractaire lourdement prétraités⁴³⁻⁵². Leurs avantages en utilisation précoce n'ont pas encore été démontrés dans des essais cliniques et ils prendront encore plusieurs années, mais il est certain que l'efficacité clinique de ces nouveaux agents devra être comparée à celle obtenue avec la greffe autologue de cellules souches, avant d'être largement adoptés.

Conclusion

Sans aucun doute, le rôle de la greffe autologue de cellules souches, sera un sujet ouvert à la discussion si l'on se base sur l'amélioration rapide des traitements en myélome. Il n'est peut-être pas loin le temps où les risques de la greffe autologue de cellules souches l'emporteront sur ses avantages cliniques, à la lumière de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces et plus sûres, qui seront disponibles. Jusqu'à ce que les essais cliniques démontrent clairement que la greffe autologue de cellules souches peut être évitée et que d'autres modalités thérapeutiques soient disponibles pour les patients canadiens, la greffe autologue de cellules souches demeurera la norme de soins au Canada, malgré la morbidité, la mortalité, et les risques de second cancer primitif qui y sont associée. Les critères d'admissibilité pour être candidat à une greffe sont plus stricts que ceux pour les patients qui doivent recevoir une immuno-chimiothérapie seule, et par conséquent, la greffe autologue de cellules souches doit être envisagée en traitement de première intention chez les patients admissibles, afin d'éviter une inadmissibilité subséquente.

Références :

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-1060.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2(8354):822-824.
- Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298-1301.
- Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-872.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875-1883.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9227-9233.
- Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005;106(12):3755-3759.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320.
- Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1705-1720.
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781.
- McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289.
- Gay F, Jackson G, Rosinol L, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389-1397.
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1617-1629.
- Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia*. 2017;31(8):1727-1734.
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e456-e468.
- Melphalan for Injection Product Monograph. Apotec Inc. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041663.PDF. 2017.
- Krishnan AY, Mei M, Sun CL, et al. Second primary malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):260-265.
- Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-342.
- Maura F, Weinhold N, Diamond B, et al. The mutagenic impact of melphalan in multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35(8):2145-2150.
- Radivoyevitch T, Dean RM, Shaw BE, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after autotransplants for lymphomas and plasma cell myeloma. *Leuk Res*. 2018;74:130-136.
- Miles B, Mackey JD. Increased Risk of Second Primary Malignancy and Mortality at ten Years After Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma: An Analysis of 14,532 Patients. *Cureus*. 2021;13(7):e16372.
- Arora M, Chen Y, Hageman L, et al. Morbidity burden in survivors of multiple myeloma who underwent autologous transplantation: A Bone Marrow Transplantation Survivor Study. *Cancer*. 2020;126(14):3322-3329.
- Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-2717.
- Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-686.
- Perrot AL-C, V.; Cazaubiel, T.; Facon, T.; Caillot, D.; Clement-Filliatre, L. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. *ASH 2020, abstract 143*.

28. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-528.
29. Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-141.
30. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104-2115.
31. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
32. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766.
33. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087.
34. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-518.
35. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331.
36. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884.
37. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-197.
38. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812.
39. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945.
40. Landgren O, Hultcrantz M, Diamond B, et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):862-868.
41. Corre J, Perrot A, Hulin C, et al. Improved survival in multiple myeloma during the 2005-2009 and 2010-2014 periods. *Leukemia*. 2021.
42. Chermiawsky HM, Kukreti V, Reece D, et al. The impact of lenalidomide maintenance on second-line chemotherapy in transplant eligible patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2021;106(5):673-681.
43. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-324.
44. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-716.
45. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet*. 2021;398(10301):665-674.
46. Trudel SC, AD; Krishnan, AY; Fonseca, R; Spencer, A; Berdeja, et al. Cevostamab Monotherapy Continues to Show Clinically Meaningful Activity and Manageable Safety in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Results from an Ongoing Phase I Study. *ASH 2021*, abstract 157.
47. Krishnan AM, MC; Berdeja, JG; Oriol, A; van de Donk, NWCJ; Rodriguez-Otero, P; et al. Updated Phase I Results from MonumentAL-1: First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021*, abstract 158.
48. Zonder JR, J; Bumma, N; Brayer, J; Hoffman, JE; Bensinger, WI; et al. Early, Deep, and Durable Responses, and Low Rates of Cytokine Release Syndrome with REGN5458, a BCMAxCD3 Bispecific Monoclonal Antibody; in a Phase 1/2 First-in-Human Study in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH 2021*, abstract 160.
49. Li CW, D; Song, Y; Li J; Huang, H; Chen, B; et al. A Phase 1/2 Study of a Novel Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT103A) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021*, abstract 547.
50. Raje NS, N; Jagannath, S; Kaufman, JL; Siegel, DS; Munshi, NC; et al. Updated Clinical and Correlative Results from the Phase I CRB-402 Study of the BCMA-Targeted CAR T Cell Therapy bb21217 in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021*, abstract 548.
51. Sebag MR, NS; Bahlis, NJ; Costello, C; Dholaria, B; Solh, M; et al. Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Targeted CD3-Engaging Bispecific Molecule, for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from Magnetismm-1. *ASH 2021*, abstract 895.
52. Kumar SDS, A; Shah, N; Rodriguez, C; Voorhees, PM; Bueno, OF; et al. A Phase 1 First-in-Human Study of Tnb-383B, a BCMA x CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021*, abstract 900.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Anthea Peters, MD

La D^{re} Anthea Peters est hématologue au Cross Cancer Institute d'Edmonton en Alberta, et professeure agrégée au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Elle a complété son doctorat en médecine à l'Université de la Saskatchewan et sa résidence en médecine interne à l'Université de l'Alberta. Elle a effectué sa formation en hématologie, ainsi qu'un stage postdoctoral en lymphome à l'Université de Calgary. Ses intérêts cliniques et de recherche sont centrés sur le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation. Elle est actuellement responsable clinique du lymphome et de la LLC pour le nord de l'Alberta.

AGENTS THÉRAPEUTIQUES ÉMERGENTS DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B, RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le type le plus fréquent de lymphome non hodgkinien (LNH) agressif. L'âge médian au moment du diagnostic du LDGCB est de 65 ans, et environ un tiers des patients ont plus de 75 ans lors du diagnostic^{1,2}. Le standard pour le traitement de première ligne est l'immuno-chimiothérapie, composée de rituximab, de cyclophosphamide, de doxorubicine, de vincristine et de prednisone (R-CHOP). Bien que 60 % des patients sont guéris avec ce traitement standard, mais il est inaccessible pour environ 25 % des patients en raison de l'âge avancé et des comorbidités sous-jacentes, y compris le dysfonctionnement cardiaque^{2,3}. Quelques facteurs biologiques confèrent un risque d'échec du traitement, notamment la cellule d'origine B activée (ABC)^{4,6}, et un phénotype de double expression (c'est-à-dire une surexpression de c-MYC et BCL-2)^{7,8}.

Les patients atteints de LDGCB qui rechutent ou qui sont réfractaires au protocole R-CHOP ont un mauvais pronostic. Actuellement, l'approche standard est la chimiothérapie de sauvetage à base de platine, comme le rituximab, la gemcitabine, la dexaméthasone et le cisplatine (R-GDP), à laquelle environ la moitié des patients répondront, suivie d'une consolidation avec une autogreffe de cellules souches (AGCS). Cependant, cette approche agressive qui donne un taux de guérison global de 25 à 35%^{2,9} est limitée aux patients plus jeunes, sans condition médicale concomitante, laissant un manque d'options de traitement pour les patients inadmissibles à l'AGCS. Les personnes qui sont réfractaires à la chimiothérapie de première ligne ou à la chimiothérapie subséquente obtiennent des résultats particulièrement médiocres, avec un taux de réponse global (TRG) de 26 % pour le traitement de sauvetage et une survie globale (SG) médiane de 6 mois¹⁰. En l'absence d'un traitement curatif standard, les options de traitement de faible intensité mentionnées pour les patients inadmissibles à l'AGCS comprennent le rituximab, la gemcitabine et l'oxaliplatine (R-GemOx), la bendamustine et le rituximab (BR)¹, ou le lénalidomide¹¹. L'accès à ces agents thérapeutiques n'est pas uniforme dans tous les centres de traitement canadiens.

La thérapie cellulaire adoptive de cellules CAR-T est récemment apparue comme une option potentiellement curative pour le LDGCB récidivant ou réfractaire (R/R), et elle pourrait même supplanter l'AGCS comme option de deuxième ligne pour le LDGCB R/R. L'essai contrôlé randomisé (ECR) de phase 3, ZUMA-7, a rapporté des taux de réponse et une survie sans événement (SSE) supérieurs avec l'axicabtagène ciloeucel (axi-cel) comparé au traitement standard (deux ou trois cycles d'une chimiothérapie sélectionnée par l'investigateur, définie dans le protocole, suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches), chez des patients réfractaires ou ayant rechutés moins de 12 mois

suivant leur chimiothérapie de première intention¹². L'axi-cel et le tisagenlecleucel ont tous deux obtenu l'approbation de Santé Canada dans le LDGCB R/R après deux lignes de traitement systémique ou plus¹³. Bien que l'admissibilité aux cellules CAR-T soit plus inclusive que celle à une AGCS, les patients canadiens ont un accès limité aux thérapies CAR-T en raison du manque de centres qualifiés, des limites de l'offre des produits CAR-T et le coût prohibitif. La toxicité est également préoccupante, avec une incidence significative de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et d'effets indésirables (EI) neurologiques¹⁴. Par conséquent, le LDGCB R/R continue d'être un domaine où il persiste un besoin thérapeutique non comblé, sans standard de traitement, en particulier pour les patients inadmissibles à l'AGCS ou aux thérapies CAR-T.

Récemment, il y a eu un développement sans précédent de nouveaux agents pour les patients atteints de LDGCB R/R non admissibles à l'AGCS^{2,14}. Une sélection de ces agents sera discuté dans cet article (résumé au **Tableau 1**), avec une attention particulière au paysage réglementaire canadien.

Les anticorps monoclonaux :

Le tafasitamab (MOR208) est un anticorps monoclonal humanisé, amélioré par Fc et dirigé contre le CD19, et qui a été approuvé par Santé Canada en 2021¹⁵. Dans un essai ouvert de phase II, des adultes (n = 80) atteints de LDGCB R/R, qui avaient reçu trois lignes et moins de traitements antérieurs, et qui n'étaient pas admissibles à la greffe, ont été traités par tafasitamab en association avec le lénalidomide (25 mg par jour) pour un maximum de 12 cycles (28 jours chacun), suivi du tafasitamab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie¹⁵. Les patients qui présentaient une maladie réfractaire primaire ont été exclus. Le taux de réponse globale (TRG) initialement rapporté était impressionnant à 60 %,

dont 43 % de réponse complète (RC) (**Figure 1**). Une durée médiane de la réponse (DR) de 43,9 mois a été rapportée après un suivi prolongé chez les sujets ayant au moins 35 mois de données¹⁶. La SSP médiane et la SG médiane étaient de 11,6 et 33,5 mois respectivement. La toxicité était faible; avec l'EI de grade 3 ou supérieur le plus fréquent étant la neutropénie (48%). À la suite de l'arrêt du lénalidomide, les EI de grade 3 ou plus, sont passés de 70 % à 29 % dans la population à l'étude.

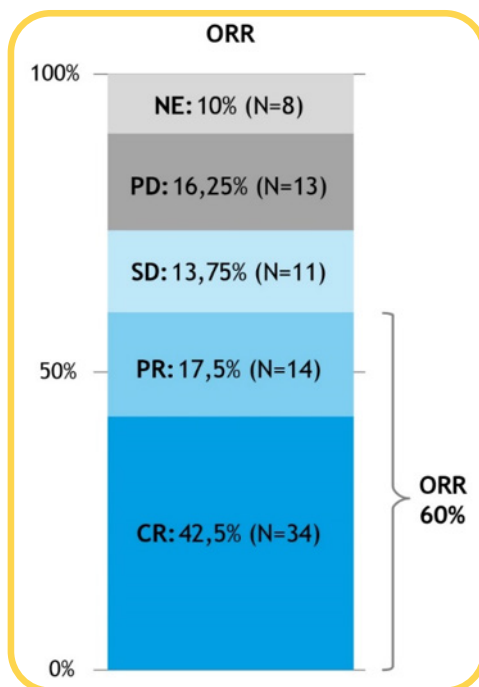


Figure 1. Taux de réponse avec tafasitamab, lénalidomide et rituximab, dans l'étude L-MIND; Salles et al, 2020

CR, réponse complète; NE, non évaluable; ORR, taux de réponse globale; PR, réponse partielle; PD, maladie en progression; SD, maladie stable.

Les conjugués anticorps-médicaments :

Le polatuzumab védotine (pola) est un conjugué anticorps-médicament qui se lie au CD79b et qui libère l'inhibiteur de microtubules, le monométhyl auristatine E (MMAE), directement aux cellules B matures, et qui a été approuvé par Santé Canada en 2020¹⁷. L'efficacité de pola a été établie dans un essai de phase II dans lequel des patients atteints de LDGCB R/R, inadmissibles à l'AGCS ou déjà

traités par AGCS, étaient randomisés à pola en association avec BR par rapport à BR seul¹⁷. Les patients du groupe pola-BR ont présenté un TRG supérieur (45 % contre 17,5 %) et des taux de RC supérieurs (40 % contre 17,5 %). L'ajout de pola à BR a également amélioré à la fois la SSP (médiane de 9,5 contre 3,7 mois) et la SG (médiane, 12,4 contre 4,7 mois). Un taux plus élevé d'EI de grade 3-4 a été observé dans le groupe ayant reçu pola-BR, le plus fréquent étant la neutropénie (46% contre 33%), suivi de l'anémie (28,2% contre 17,9%) et de la thrombocytopénie (41% contre 23,1%). Toutefois, un taux similaire d'infections de grade 3-4 (23% contre 22%) a été observé. La neuropathie périphérique, un effet secondaire connu des médicaments conjugués à base de MMAE, était fréquente (44% pola-BR contre 8% BR), mais tous les cas ont été classés de grade 1-2 et se sont résolus chez la plupart des patients. L'ajout de Pola à l'immunochimiothérapie standard améliore également les taux de réponse et la SSP chez les patients atteints de LDGCB, non traités auparavant¹⁸. Il est également étudié en association avec R-GemOx chez les R/R¹⁹.

Un autre conjugué anticorps-médicament est le loncastuximab tésirine (lonca), un anticorps humanisé anti-CD19 conjugué à SG3199, une cytotoxine dérivant d'un dimère de pyrrolobenzodiazépine, qui provoque des liaisons croisées intrabrins de l'ADN²⁰. L'essai clinique de phase II à devis ouvert et à un seul bras, a recruté des adultes atteints de LDGCB R/R, de lymphome de haut grade avec réarrangements de BCL-2+/- BCL-6 ou de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B. La population étudiée était lourdement prétraitée, avec 32 % des patients ayant reçu plus de 3 lignes antérieures de traitement systémique. Après avoir reçu lonca en monothérapie une fois toutes les 3 semaines, pendant 1 an ou jusqu'à la progression de la maladie, un TRG de 48,3 % et un taux RC de 24,1 % ont

été rapportés. Dans cette étude, les patients étaient autorisés à continuer leur utilisation de lonca, au-delà d'un an. La SSP médiane a été de 4.9 mois et la SG médiane de 9.9 mois. Les EI de grade 3 ou supérieur les plus fréquents étaient la neutropénie (26 %), suivie de la thrombocytopénie (18 %) et d'une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (17 %). Huit patients (6 %) sont décédés

pendant le traitement, mais aucun des décès n'a été considéré comme étant lié au médicament. Le lonca est approuvé aux États-Unis pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique. Il n'est pas encore approuvé par Santé Canada.

Bien que le CD30 ne soit pas universellement exprimé sur les cellules B des lymphomes, le brentuximab védotine (BV), un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 et conjugué au MMAE, produit des réponses objectives dans le LDGCB R/R. Dans un essai de phase 2 portant sur des patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B R/R, 44 % des sujets avec

Nouvel agent	Cible ou classe de médicaments	Protocole (comparateur)	Phase	TRG % (TRC %)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Tafasitamab ¹⁵	CD19	Tafasitamab + Lénalidomide*	2 devis ouvert	58 (40)	11,6	33,5
Loncastuximab tésirine ²⁰	CD19	Loncastuximab tésirine	2	48 (24)	4,9	9,9
Brentuximab védotine ²¹	CD30	Brentuximab védotine	2	44 (17)	Non rapportée	Non rapportée
Brentuximab védotine ²²	CD30	Brentuximab védotine + Lénalidomide	1 /essai d'expansion de dose	57 (35)	10,2	14,3
Polatuzumab védotine ³¹	CD79b	Polatuzumab védotine + R	2 (randomisée)	54 (21)	5,6	20,1
Polatuzumab védotine ¹⁷	CD79b	Polatuzumab védotine + BR* vs. BR	2 (randomisée)	45 (40)	9,5	12,4
Blinatumomab ²⁴	CD19-CD3	Blinatumomab	2	35 (17)	3,7	5,0
Mosunétuzumab ²⁵	CD20-CD3	Mosunétuzumab	1/1b	45 (25)	Non rapportée	Non rapportée
Sélinexor ²⁶	XPO1	Sélinexor	2b	28 (12)	2,6	9,1
Vénétoclax ²⁹	BCL2	Vénétoclax	1	18 (12)	1	32 % à 12 mois
Lénalidomide ³²	Immunomodulateur	Lénalidomide	2/3	27,5	13,6	31,0
Umbralisib ³⁰	PI3K	Umbralisib; U2; U2 + Bendamustine	2	Umbralisib 13 (3); U2 32 (11); 43 (17)	Non rapportée	Non rapportée
Ibrutinib ²⁸	Tyrosine kinase de Bruton	Ibrutinib + Lénalidomide + R	1b/2	44 (28)	5,5	9,5

Tableau 1. Une sélection d'agents pour le traitement du LDGCB récidivant/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Dre Anthea Peters

BR, bendamustine + rituximab; R, rituximab; Umbralisib, umbralisib; U2, umbralisib + ublituximab

*Indique les approbations par Santé Canada

un LDGCB ont répondu et 17 % ont eu une RC. La durée médiane de la réponse (DR) était de 5,6 mois (16,6 mois pour les patients avec RC)²¹. La neutropénie (37 %) était l'EI de grade 3 ou supérieur le plus fréquent, suivi de la neuropathie périphérique (28 %). BV a également été étudié en association avec le lénalidomide dans un essai de phase I d'expansion de dose²², montrant un TRG de 57 %, un taux de RC de 35 %, une SSP médiane de 10,2 mois, et une SG médiane de 14,3 mois. Les taux de réponse étaient plus élevés chez les LDGCB CD30+ (73 %) dans cette étude, mais dans l'étude précédente, il n'y avait pas de corrélation statistique entre la réponse et le niveau d'expression de CD30²¹. Les toxicités observées étaient cohérentes avec celles observées lorsqu'utilisé en monothérapie, mais la plupart des patients ont eu besoin d'un soutien par le G-CSF. Ces résultats prometteurs ont conduit à l'étude actuelle ECHELON3, un ECR de phase 3 qui étudie le lénalidomide en association avec le rituximab, avec ou sans BV²³.

Les anticorps bispécifiques :

Les anticorps bispécifiques, ou anticorps recombinant bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE), ciblent les cellules B (CD19 ou CD20) et les cellules T (CD3), redirigeant les lymphocytes T pour qu'ils s'engagent avec les lymphocytes B malins et les éliminent. L'agent de cette classe le plus avancé en développement est le blinatumomab, qui cible CD19 et CD3. Le blinatumomab a reçu l'approbation réglementaire pour les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseur de cellules B, récidivante ou réfractaire, ainsi qu'une approbation avec conditions, pour les patients pédiatriques atteints de LAL à précurseur de cellules B, sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire. Dans un essai de phase 2 sur le LDGCB R/R,

le blinatumomab a engendré un taux de réponse modéré mais une survie relativement courte²⁴. Il y avait un taux élevé d'EI neurologiques, y compris l'encéphalopathie de grade 3 et l'aphasie. Un autre élément à prendre en considération pour l'utilisation de cet agent, est sa nécessité d'être administré en perfusion intraveineuse continue.

Le mosunétuzumab est un anticorps bispécifique avec une demi-vie beaucoup plus longue, permettant une posologie toutes les trois semaines. Des réponses durables ont été récemment rapportées suite à un essai de phase 1 d'escalade de dose auprès de LNH à cellules B agressifs et indolents²⁵. Malgré une population de LNH agressif lourdement prétraitée dans l'étude, avec 34 % des sujets ayant subi une AGCS et 12 % ayant déjà reçu des cellules CAR-T. Des réponses ont été observées chez 35 %, 20 % ont eu une RC, et la durée médiane de la réponse (DR) a été de 23 mois chez les patients avec une RC. Un syndrome de relargage des cytokines est survenu chez 27 % des patients, mais 1 % seulement a été catégorisé de grade 3 ou plus.

Autres mécanismes :

Le sélinexor est un inhibiteur oral sélectif de l'exportation nucléaire d'oncoprotéines médiées par la XPO1²⁶. Cet agent est déjà approuvé aux États-Unis pour une utilisation dans le myélome multiple, et a été évalué chez des patients atteints de LDGCB R/R dans l'étude SADAL, un essai de phase 2b dans lequel des patients lourdement prétraités (n = 127) ont reçu sélinexor à 60 mg, pris aux jours 1 et 3 de chaque semaine, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les réponses avec ce médicament oral en monothérapie étaient prometteuses, avec un TRG de 28 % (36/127) et un taux de RC de 12 % (15/127). Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents étaient de nature hématologique.

La SSP médiane rapportée dans l'étude SADAL était de 2,6 mois. Sélinexor est prometteur et il est à l'étude en association avec d'autres agents, dont un essai de phase 2/3 qui est en cours utilisant R-GDP, avec ou sans sélinexor²⁷.

L'ibrutinib, mieux connu pour son utilisation dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), a une activité dans le LDGCB, comme le montre un essai de phase 1b/2 en association avec le lénalidomide et le rituximab. Le TRG était plus élevé chez les LDGCB avec les cellules B à centre non germinatif (non-GCB) à 65 % contre 44 % pour l'ensemble de la cohorte²⁸. Un autre médicament généralement utilisé pour la LLC, l'inhibiteur de BCL-2 vénétoclax, a une activité minimale en agent simple dans le LDGCB²⁹. L'umbralisib, un inhibiteur de la PI3K, a une activité objective lorsqu'il est utilisé seul et en association avec l'ublituximab, avec ou sans bendamustine. Toutefois, les résultats concernant cet agent sont préliminaires et sont disponibles, à l'heure actuelle, uniquement sous forme d'abrégé³⁰.

Conclusions :

Des options de traitements tolérables sont nécessaires pour les patients atteints de LDGCB R/R, qui ne sont pas admissibles à l'AGCS ou qui ne peuvent pas accéder à la thérapie cellulaire CAR-T. Ici, nous avons passé en revue plusieurs nouveaux agents émergents en développement qui sont prometteurs, en agent simple ou en association. Plusieurs d'entre eux sont à base d'anticorps monoclonaux et ont un profil de toxicité qui les rend particulièrement attrayants pour les patients âgés et les patients avec des comorbidités. La séquence de traitement, entre les agents qui ciblent le CD19 par rapport aux cellules CAR-T, sera une question d'intérêt.

Références :

1. Di M, Huntington SF, Olszewski AJ. Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *Oncologist*. 2021;26(2):120-32.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
4. Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13520-5.
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-47.
6. Leonard JP, Martin P, Roboz GJ. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2708-15.
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452-9.
8. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-7.
9. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
11. Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, Frezzato M, Barbui AM, Castellino C, et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(22):6124-34.
12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
13. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56.
14. Maddocks K. Novel targets in aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):101-6.
15. Salles G, Duell J, Gonzalez-Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):978-88.
16. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-26.
17. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):155-65.
18. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
19. Matasar MJ, Haioun C, Sancho J-M, Viardot A, Hirata J, Perretti T, et al. POLARGO: Randomized Phase III Study of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3568-.
20. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800.
21. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015;125(9):1394-402.
22. Ward J, Berrien-Elliott MM, Gomez F, Luo J, Becker-Hapak M, Cashen AF, et al. Phase I/Dose Expansion Trial of Brentuximab vedotin/Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 2021.
23. Bartlett NL, Yasenchak CA, Ashraf K, Harwin W, Sims R, Nowakowski GS. Brentuximab Vedotin in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (ECHELON-3, Trial in Progress). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3564-.
24. Viardot A, Goebeler ME, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-6.
25. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon SS, Yoon DH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2100931.
26. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(7):e511-e22.
27. Lee ST, Pinto A, Yimer H, Stevens D, Knopinska Posluszny W, Shum MK, et al. A Phase 2/3, Multicenter Randomized Study of Rituximab-Gemcitabine-Dexamethasone-Platinum (R-GDP) with or without Selinexor in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR DLBCL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1420-.
28. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134(13):1024-36.
29. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826-33.
30. Burke JM, Fonseca G, Jurczak W, Melear J, Islas-Ohlmyer M, Reeves JA, et al. Efficacy and Safety of Umbralisib, Ublituximab (U2), and U2 Plus Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):527-.
31. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e254-e65.
32. Czuczman MS, Trneny M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4127-37.

**VOL 1
NUMÉRO 1
2022**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**PARLEZ À UN COLLÈGUE
DE NOTRE PUBLICATION ET
PARTAGEZ NOTRE LIEN INTERNET
SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:**



**INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS
EN NOUS VISITANT AU : CANADIANHEMATOLOGYTODAY.COM**

**NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE
VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2022?**

**ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS EN, OU ENVOYEZ-NOUS UN COURT
ABRÉGÉ**

**INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN PODCAST ? NOUS VOULONS
EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!**

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM