VOLUME 4
NUMÉRO 2
été 2025

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

La thérapie cellulaire dans le lymphome folliculaire : où en sommes-nous en 2025?
Hadel El-Haddad, M.D.
Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.

Traitement de première intention pour la leucémie lymphoïde chronique en 2025 : le traitement d'une durée fixe par rapport au traitement en continu
Chathuri Abeyakoon, M.D.
Abi Vijenthira, M.D.

Un traitement intensif par rapport à un traitement non intensif chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA)
Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

Prise en charge du lymphome primitif du système nerveux central nouvellement diagnostiqué
Diva Baggio, M.D.
Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Revue concise sur la leucémie myélomonocytaire chronique au Canada en 2025
Jacqueline Costello, M.D.

Comité de rédaction



Peter Anglin, M.D., FRCPC, MBA

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



Laurie H. Sehn, M.D., M.P.H.

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, M.D., FRCPC

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



Darrell White, M.D., M.Sc. FRCPC, FACP

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

Table des matières

La thérapie cellulaire dans le lymphome folliculaire : où en sommes-nous en 2025? **5**
Hadel El-Haddad, M.D.
Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.

Traitement de première intention pour la leucémie lymphoïde chronique en 2025 : le traitement d'une durée fixe par rapport au traitement en continu **12**
Chathuri Abeyakoon, M.D.
Abi Vijenthira, M.D.

Un traitement intensif par rapport à un traitement non intensif chezles patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) **20**
Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

Prise en charge du lymphome primitif du système nerveux central nouvellement diagnostiqué **33**
Diva Baggio, M.D.
Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Revue concise sur la leucémie myélomonocytaire chronique au Canada en 2025 ..... **44**
Jacqueline Costello, M.D.

Actualité hématologique au Canada est publiée trois fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un prochain numéro, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, **canadianhematologytoday.com**.

Pour vous inscrire à Actualité hématologique au Canada et à d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter **catalytichealth.com/cht**.

Les articles de Actualité hématologique au Canada donnent droit à des crédits de la section 2 (autoapprentissage) du maintien du certificat. Pour connaître comment cette activité s'intègre dans le programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, veuillez visiter le site Web du Collège royal (royalcollege.ca/moc). Pour un soutien personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre des services du Collège royal (1 800 461-9598) ou l'enseignant du développement professionnel continu (DPC) de votre région.

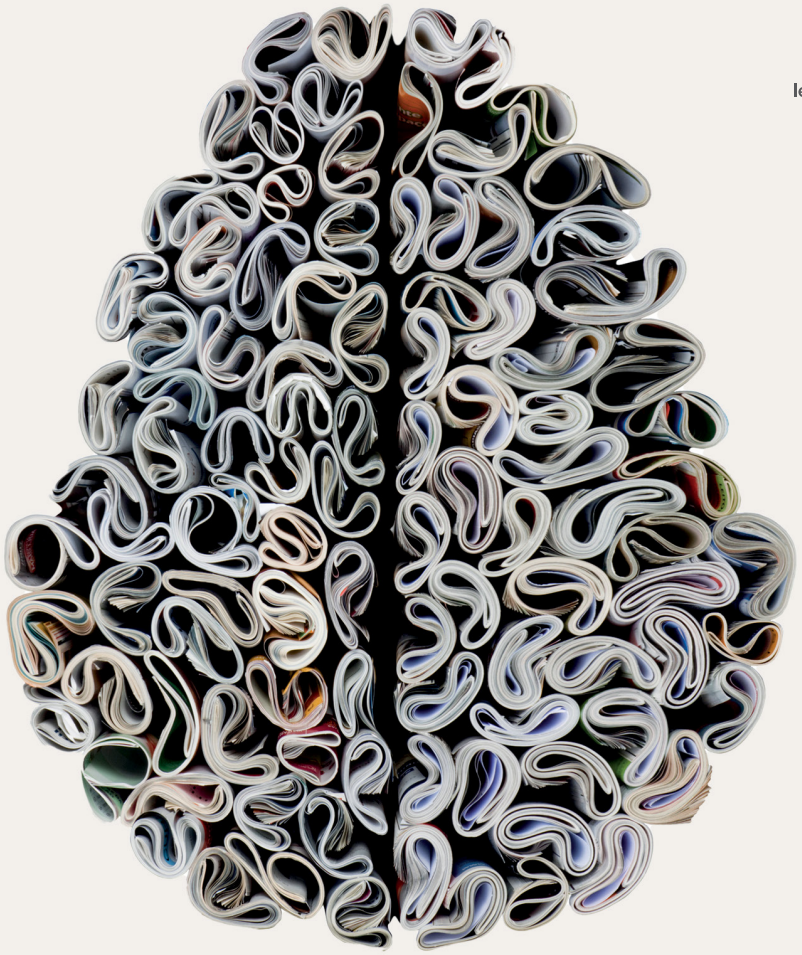
Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, ce qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usage commercial, en autant que soit citée la source.

© 2025 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter **canadianhematologytoday.com**.

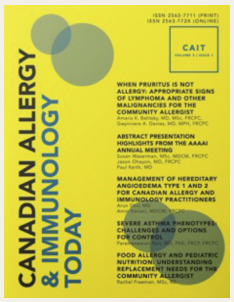
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



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.







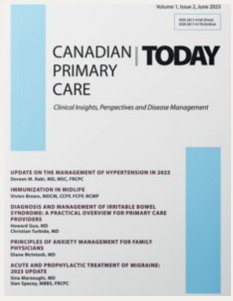




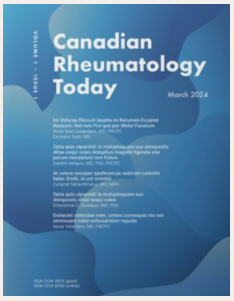


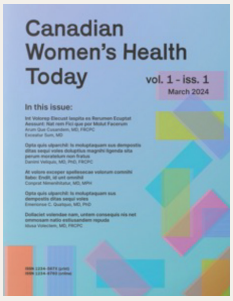












À propos des autrices



Hadel El-Haddad , M.D.

La Dre El-Haddad est une boursière postdoctorale clinique en leucémie, greffe de moelle osseuse et thérapie par cellules CAR-T au *Vancouver General Hospital*. Ses principaux intérêts cliniques et de recherches portent sur la thérapie par cellules CAR-T et le traitement des hémopathies malignes.

Affiliation de l'autrice : Programme de greffe de moelle osseuse/Leucémie de la Colombie-Britannique, Division d'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.



Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.

La Dre Cherniawsky est médecin spécialiste en greffe au sein du Programme de leucémie et de greffe de moelle osseuse de la Colombie-Britannique à Vancouver. Ses domaines d'intérêts cliniques sont les lymphopathies malignes et la thérapie par cellules CAR-T. La Dre Cherniawsky est chercheuse principale dans plusieurs essais cliniques sur les cellules CAR-T à Vancouver et dirige le Programme de formation postdoctorale du centre des cellules effectrices immunitaires.

Affiliation de l'autrice : Programme de greffe de moelle osseuse/Leucémie de la Colombie-Britannique, Division d'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.

doi.org/10.58931/cht.2025.4271

La thérapie cellulaire dans le lymphome folliculaire : où en sommes-nous en 2025?

Hadel El-Haddad, M.D.
Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.

Introduction

Les patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) à faible risque ont une survie globale (SG) médiane supérieure à 20 ans[1]. En revanche, ceux qui présentent des caractéristiques défavorables, telles qu'un score élevé selon l'indice pronostique international du lymphome folliculaire (FLIPI) ou une progression de la maladie dans les 24 mois suivant le traitement de première intention (POD24), ont des résultats inférieurs[1]. Le traitement standard en deuxième ligne et au-delà n'est pas clairement établi et dépend en grande partie de l'état de santé global du patient et de l'accès aux médicaments. La durée de la réponse diminue à chaque ligne de traitement[2]. Dans cette revue, nous évaluerons les preuves relatives aux thérapies qui redirigent les lymphocytes T dans le LF.

Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dans le LF

La thérapie par cellules CAR-T consiste à modifier les lymphocytes T du donneur afin d'induire l'expression de récepteurs antigéniques chimériques (CAR), qui sont des récepteurs hautement spécifiques ciblant des antigènes particuliers. La thérapie CAR-T peut engendrer une toxicité cellulaire directe sur les cellules antigène-positive, et recruter d'autres composantes du système immunitaire, se traduisant par des effets antitumoraux hautement ciblés. La persistance des CAR-T avec un phénotype de type mémoire peut permettre un contrôle à long terme de la maladie, plusieurs années après l'administration de ce médicament vivant. La thérapie par cellules CAR-T est très efficace dans le traitement du LF récidivant ou réfractaire (R/R), ce qui a mené à l'autorisation réglementaire de cette thérapie en troisième intention de traitement. Les trois thérapies CAR-T autologues de deuxième génération ciblant le CD19 qui suivent sont celles qui ont fait l'objet des études les plus approfondies.

L'axicabtagène ciloleucel (Yescarta) utilise le domaine de costimulation CD28, qui favorise une prolifération (expansion) rapide des lymphocytes T, mais entraîne une persistance plus courte. L'essai de phase 2 ZUMA-5 a évalué des patients atteints de LF (n = 124) ou de lymphome de la zone marginale (n = 24). Les patients à haut risque étaient bien représentés dans cette étude (**tableau 1**)[3]. Avec un suivi médian de 17,5 mois, les taux de réponse objective (TRO) et de réponse complète (RC) chez les patients atteints de LF étaient élevés, à 94 % et 79 %[3]. Aucune différence dans les TRO n'ont été détectées chez les patients présentant une POD24, ayant déjà subi une autogreffe de cellules souches (AGCS) ou ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement[3]. Les toxicités étaient gérables : 18 % des patients ont présenté un syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) de grade ≥ 3 et 6 % ont présenté un syndrome de libération de cytokines (SLC) de grade ≥ 3, avec un événement mortel[3]. Le suivi à long terme de la cohorte atteinte de LF a montré une excellente survie sans progression (SSP) médiane de 40,2 mois[4].

Des analyses supplémentaires ont révélé que les patients qui présentaient le quartile le plus bas de volume métabolique tumoral (VMT) avaient une SSP à 36 mois presque deux fois plus élevée que ceux qui présentaient le VMT le plus élevé (60 % contre 33 %)[4]. Les patients qui n'avaient jamais été exposés à la bendamustine ont montré la SSP à 36 mois la plus élevée (70 %), alors que ceux exposés dans les 6 derniers mois ont affiché la SSP la plus faible (25 %). Il est probable que le comportement de la maladie, tel que la rechute

Essai	ZUMA-5[3] Étude de phase II	ELARA[6] Étude de phase II	Transcend[9] Étude de phase II
Produit/ nom commercial	Axicabtagène ciloleucel/*Yescarta*	Tisagenlecleucel/*Kymriah*	Lisocabtagène maraleucel/*Breyanzi*
Nombre de patients	124 (cohorte LF)	97	130
Suivi médian	17,5 mois	16,6 mois	18,9 mois
Population	≥ 2 lignes antérieures, incluant un AcM anti-CD20 et un agent alkylant	≥ 2 lignes antérieures	≥ 2 lignes antérieures (3L+) ou 1 ligne antérieure (2L) avec une POD24 et un traitement initial < 6 mois depuis le diagnostic OU masse tumorale élevée selon le GELFm
Caractéristiques à haut risque			
Masse tumorale élevée selon le GELF	52 %	Non rapporté	56 %
POD24	55 %	62,9 %	45 %
FLIPI ≥ 3	44 %	59,8 %	53 %
Stade 3 ou 4	85 %	85,6 %	87 %
AGCS antérieure	24 %	36,1 %	25 %
TRO	94 %	86 %	97 %
Taux RC	79 %	69 %	94 %
SSP à 12 mois	79,1 %	67 %	83 %
SG à 12 mois	94,2 %	95 %	93 %
SLC (grade 3 ou +)	78 % (6 %)	49 % (0 %)	58 % (1 %)
Événements neurologiques (grade 3 ou +)	56 % (15 %)	23 % (1 %)	15 % (2 %)

Tableau 1. Essais importants sur la thérapie par cellules CAR-T dans le lymphome folliculaire; *avec l'aimable autorisation de Hadel El-Haddad, M.D. et Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.*

Abréviations : AcM : anticorps monoclonal; **AGCS :** autogreffe de cellules souches; **FLIPI :** *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*; **GELFm :** Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires modifié; **LF :** lymphome folliculaire; **POD24 :** progression de la maladie dans les 24 mois suivant le traitement de première intention; **RC :** réponse complète; **SG :** survie globale; **SLC :** syndrome de libération de cytokines; **SSP :** survie sans progression; **TRO :** taux de réponse objective.

précoce, joue un rôle dans ces résultats[4]. Il est important de noter que cette étude a montré que quatre patients sont décédés des suites d'effets indésirables (EI) liés au médicament et que 13 cas de seconds cancers primitifs (SCP) ont été observés, dont quatre mortels. Parmi ces 4 derniers cas mortels, aucun n'a été associé au traitement, bien que les SCP constituent un risque connu inhérent à la thérapie par cellules CAR-T et la deuxième cause principale de mortalité non liée à la rechute[4,5].

Le tisagenlecleucel (Kymriah) utilise un domaine de costimulation 4-1BB, qui favorise une expansion plus progressive des lymphocytes T et une persistance prolongée. L'essai de phase 2 ELARA a évalué 97 patients atteints de LF R/R après ≥ 2 traitements antérieurs, dont plusieurs patients présentaient des caractéristiques à haut risque (**tableau 1**)[6]. Les caractéristiques à haut risque étaient fréquentes : 63 % des patients présentaient une POD24, 60 % avaient un score FLIPI ≥ 3 et 36 % avaient déjà subi une AGCS[6]. Avec un suivi médian de 16,6 mois, le TRO était de 86 % et le taux de RC était de 69 %[6]. Les taux de réponse étaient similaires dans les sous-groupes à haut risque, incluant ceux qui ont présenté une POD24, une masse tumorale élevée et une maladie double réfractaire[6]. La SSP médiane n'a pas été atteinte, même avec les données de suivi plus longues[7]. La SSP et la SG estimées à 12 mois étaient respectivement de 67 % et 95 %[7]. Des SLC et des ICANS de grade ≥ 3 sont survenus chez ≤ 1 % des patients, et la plupart des cytopénies se sont résolues au bout de 24 mois[6].

Des analyses exploratoires ont révélé une amélioration des résultats chez les patients qui, au départ, présentaient un VMT plus faible, des taux plus élevés de lymphocytes T CD8+ naïfs et une expression plus faible des marqueurs d'épuisement des lymphocytes T[7]. Une analyse comparative des études Zuma-5 et ELARA a suggéré une efficacité similaire, mais des effets indésirables moins importants avec le tisagenlecleucel qu'avec l'axicabtagène autoleucel[8]. Les données comparatives à grande échelle issues des registres sont attendues avec impatience. Les données des essais prospectifs et des séries rétrospectives similaires en 3e ligne de traitement du lymphome à grandes cellules B (LBCL) ont eu un impact significatif sur les ordonnances de CAR-T, malgré l'absence de comparaison directe.

Le lisocabtagène maraleucel (Breyanzi) utilise le domaine de costimulation 4-1BB et un rapport CD4:CD8 de 1:1. L'essai de phase 2 TRANSCEND FL a recruté des patients devant être traités en troisième ou plus (3L+) ou en deuxième (2L) ligne. Les patients présentant des caractéristiques à haut risque, à savoir une POD24, un traitement systémique dans les 6 mois suivant le diagnostic et/ou une masse tumorale élevée définie par les critères modifiés du Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELFm), ont été inclus dans cette étude[9].

Dans la cohorte 3L+ (n = 101), le TRO était de 97 % et le taux de RC était de 94 %[9]. La cohorte 2L à haut risque (n = 23) a également obtenu d'excellents résultats, avec un TRO et un taux de RC de 96 %[9]. Après un suivi médian de 18,9 mois, la SSP médiane n'avait pas été atteinte, bien que l'estimation ponctuelle à 12 mois était de 83 % pour l'ensemble[9]. Les toxicités étaient gérables : un SLC de grade ≥ 3 a été observé chez 1 % des patients et des événements neurologiques de grade ≥ 3 notés chez 2 % des patients[9]. Un décès lié au traitement est survenu en raison d'un syndrome d'activation macrophagique[9].

Anticorps bispécifiques (AcBs) dans le LF

Les AcBs représentent une nouvelle immunothérapie dans laquelle une immunoglobuline (Ig) ou une structure de type Ig redirige les composantes cellulaires du système immunitaire de l'hôte vers leur antigène cible. La plupart des AcBs utilisés dans le traitement des lymphomes se lient au CD3 des cellules T de l'hôte et au CD20 des cellules du lymphome afin de favoriser la cytotoxicité et la phagocytose des cellules lymphomateuses.

Le mosunétuzumab est le premier AcBs de sa catégorie, de type IgG se liant de façon bivalente aux antigènes CD20 et CD3 (CD20 X CD3), il offre les données les plus abouties dans le traitement du LF. Une étude de phase 1/2 en cours a examiné le mosunétuzumab à durée fixe chez 90 patients atteints d'un LF R/R traité par au moins deux lignes antérieures de traitement[10]. Les patients en RC ont reçu 8 cycles de mosunétuzumab, tandis que ceux en rémission partielle (RP) ont reçu jusqu'à 17 cycles, si un bénéfice continu était observé[10]. Les données les plus récentes ont montré qu'après 3 ans de suivi, des taux élevés de TRO (77,8 %) et de RC (60,0 %) ont été obtenus[11]. La SSP médiane était de 24 mois, bien que la durée de

réponse (DDR) n'ait pas encore été atteinte chez les patients ayant obtenu une RC, ce qui suggère des réponses continues chez les patients en RC, longtemps après l'arrêt de l'administration du médicament[11].

Les patients avec une POD24 ont également présenté d'excellents TRO de 74 % et de RC de 69 %[10]. Leur SSP à 36 mois était presque identique à celle de leurs homologues n'ayant pas eu de POD24 (42 % contre 44 %). Le délai médian jusqu'au prochain traitement n'a été atteint dans aucun des deux groupes[11,12]. Les patients traités en quatrième ligne et au-delà ont obtenu des résultats plus faibles, soit un TRO de 73 % contre 86 %, un taux de RC de 55 % contre 69 %, et une SSP à 36 mois de 36 % contre 54 %[12]. Il est intéressant de noter que les patients âgés de ≥ 65 ans ont présenté des TRO, de RC et de SSP à 36 mois plus élevés que ceux des patients âgés de < 65 ans dans cette étude[12]. Aucun décès lié au traitement n'a été signalé[10]. Un SLC a été observé chez 44 % des patients, avec seulement 2,2 % de grade ≥ 3, et la plupart des événements se sont produits au cours des cycles 1 et 2[10]. Les événements neurologiques étaient rares et comprenaient principalement des maux de tête de faible intensité (11 %), bien qu'aucun ICANS n'ait pas été explicitement signalé[10].

Les premières analyses économiques ont suggéré une meilleure rentabilité du mosunétuzumab par rapport aux thérapies CAR-T disponibles[13,14]. Ces données sont cependant basées sur des traitements relativement nouveaux dans le système américain. Le mosunétuzumab fait actuellement l'objet d'études supplémentaires en tant que traitement combiné dans les premières lignes de traitement dans le cadre des essais CELESTIMO et MorningLyte.

L'epcoritamab, un autre AcBs de type C20 x CD3, a été évalué dans une cohorte d'augmentation de la dose dans l'essai de phase II EPCORE NHL-1 en tant que traitement de 3e intention dans le LF. Les principales différences entre ce traitement et le mosunétuzumab comprennent une administration sous-cutanée indéfinie et une posologie légèrement différente. Les résultats de la cohorte pivot (n = 128) montrent des taux élevés de réponse objective (82 %) et de RC (63 %) avec un délai médian rapide à réponse de 1,4 mois[15]. Après un suivi médian de 17,4 mois, les patients ayant obtenu une RC n'avaient pas atteint la médiane de la SSP. Cependant, ceux ayant obtenu une RP avaient une SSP médiane < 6 mois[15]. Des données sur la maladie résiduelle minimale (MRM) ont été recueillies chez 91 patients (71 %), dont 61 (67 %) avaient obtenu une MRM négative. La SSP était significativement plus élevée chez les patients atteignant une MRM négative, même dans les sous-groupes à haut risque[15]. Cela soulève la question d'une possible réduction de l'intensité (désescalade) de la thérapie chez les personnes ayant une MRM négative.

Dans la cohorte pivot, un SLC a été observé chez 66 % des patients, avec 2 cas de SLC de grade 3 (2 %)[15]. Des ICANS (par opposition à une neurotoxicité générale) ont été signalés chez 6 % des patients, avec un risque global de 2 % d'ICANS de grade ≥ 3[15]. Dans la cohorte d'optimisation (n = 86), qui a utilisé des stéroïdes prophylactiques pendant le cycle 1 (n = 86), aucun SLC ou d'ICANS de grade ≥ 3 n'a été observé, bien que 49 % des patients aient présenté un SLC de grade 1 ou 2[15].

Le glofitamab est un autre AcBs à IgG CD3 X CD20. Il est doté d'un fragment supplémentaire se liant au CD20, ce qui crée un rapport de liaison lymphome/lymphocyte T de 2:1. Le glofitamab a fait l'objet d'études approfondies dans le traitement des lymphomes agressifs, en monothérapie ou en association avec des anticorps monoclonaux, des conjugués anticorps-médicaments, et même avec une thérapie par cellules CAR-T. Les données disponibles dans le domaine du lymphome folliculaire sont toutefois moins abouties.

Un petit essai a évalué l'augmentation progressive de la posologie du glofitamab avec ou sans obinutuzumab[16]. Dans la cohorte sous traitement combiné (n = 19), le taux de réponse objective de 100 % était impressionnant, avec un taux de RC de 74 %[16]. Dans la cohorte sous monothérapie (n = 53), le TRO était de 81 %, avec un taux de RC compris entre 67 et 72 % pour tous les schémas posologiques étudiés[16]. Le SLC était l'effet indésirable le plus fréquent, survenant chez 66 % des patients sous monothérapie et chez 79 % des patients sous traitement combiné, avec un seul cas de SLC de grade 3 parmi tous les patients[16]. Environ un tiers des patients des deux cohortes ont présenté des effets indésirables de grade 1 ou 2, et aucun événement de type ICANS n'a été observé[16]. Les recherches sur le glofitamab se poursuivent dans différentes lignes thérapeutiques, combinaisons et histologies, y compris après l'échec d'un traitement par cellules CAR-T[17].

Les CAR-T par rapport aux AcBs

Les CAR-T et les AcBs peuvent tous deux entraîner des réponses profondes et durables chez les patients atteints de LF R/R. Ceci a d'ailleurs bouleversé le paradigme des réponses qui sont moins bonnes à chaque ligne subséquente de traitement du lymphome.

Les deux thérapies présentent des avantages et des inconvénients. Alors que les CAR-T ne nécessitent qu'une seule dose, les produits autologues s'accompagnent d'un délai inhérent lié à la fabrication et aux efforts supplémentaires nécessaires pour collecter, transporter et cryoconserver le matériel cellulaire. Les AcBs sont des produits « prêts à l'emploi » qui peuvent être utilisés rapidement sans risque d'échec de fabrication. En revanche, ils nécessitent plusieurs doses et, dans certains cas, une administration indéfinie. La thérapie CAR-T est associée à des taux plus élevés de SLC et d'ICANS que les AcBs. Puisque la thérapie CAR-T est souvent administrée dans des centres spécialisés (autorisés), ceux-ci disposent souvent d'une plus grande expertise dans la prise en charge des cas graves ou réfractaires. À l'inverse, l'augmentation progressive de la posologie utilisée avec les AcBs rend leur profil d'innocuité favorable, mais une administration en continu est nécessaire, ce qui peut être lourd pour le patient et les ressources hospitalières.

Ni la thérapie par cellules CAR-T ni les AcBs ne semblent être curatives dans le cas du LF. Les deux reposent fortement sur la santé des lymphocytes T et la persistance de l'antigène sur les cellules cibles. Ainsi, l'épuisement des lymphocytes T et la perte d'antigène peuvent entraîner une rechute avec l'une ou l'autre de ces modalités. De plus, les deux ont des effets hors cible sur les tumeurs, tels que l'aplasie des cellules B, qui peuvent augmenter le risque d'infection. Cela est cependant plus prononcé après une thérapie par cellules CAR-T.

Orientations futures

La séquence des traitements est une question très importante pour le LF R/R, car de nombreux patients seront exposés à la fois aux AcBs et aux cellules CAR-T au cours de leur parcours thérapeutique. La littérature dans le domaine du LGCB a démontré des résultats comparables entre les patients n'ayant jamais reçu d'anticorps anti-CD20 et ceux qui en ont déjà reçu dans le cadre d'un traitement par cellules CAR-T[18]. De nombreux patients participant aux essais pivots sur les cellules CAR-T ont déjà été exposés à des AcBs, et vice versa. L'étude Bicar, qui examine l'utilisation du glofitamab dans le lymphome non hodgkinien (LNH) R/R, cherche à aborder cette question de manière prospective[17]. Les résultats de guérison à long terme dans le LGCB traité par la thérapie CAR-T en a fait un choix préféré par rapport aux AcBs[19]. La pertinence de cette approche est toutefois incertaine, car de plus en plus de patients sont traités en deuxième intention. On ne dispose pas encore des mêmes données pour le LF R/R, mais elles sont attendues avec impatience.

Les soins de soutien optimaux, tels que la prophylaxie des infections, restent une question majeure dans le domaine de la thérapie cellulaire. À plus long terme, les cellules CAR-T bicistroniques (contenant deux CAR ciblant différents antigènes), les cibles nouvelles et la thérapie de redirection des cellules NK font toutes l'objet de recherches à différents stades. Seul le temps nous dira à quoi ressemblera notre arsenal de thérapies cellulaires à l'avenir.

Autrice correspondante

Hannah Cherniawsky, M.Sc., M.D.
Courriel : hannah.cherniawsky@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

H. E : Aucune déclaration.
H. C. : Services de consultation: BMS et Kite/Gilead.

Références

1. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, 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):2516–22.
2. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2022;108(3):822–32.
3. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):91–103.
4. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood. 2024;143(6):496–506.
5. Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge JB, Cliff ERS, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. Nat Med. 2024;30(9):2667–78.
6. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28(2):325–32.
7. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. Blood. 2024;143(17):1713–25.
8. Ghanem B. Efficacy, safety, and cost-minimization analysis of axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel CAR T-Cell therapies for treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. Invest New Drugs. 2023;41(5):710–8.
9. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med. 2024;30(8):2199–207.
10. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055–65.
11. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline SE, Giri P, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. Blood. 2025;145(7):708–19.
12. Assouline S, Bartlett N, Matasar M, Schuster S, Sehn L, et al. Mosunetuzumab demonstrates clinically meaningful outcomes in high-risk patients with heavily pre-treated R/R FL after ≥3 years of follow-up: subgroup analysis of a pivotal phase II study. Abstract S233. In: presented at the European Hematology Association. 2024.
13. Matasar M, Rosettie KL, Mecke A, Di Maio D, Lin SW, Wu M, et al. Mosunetuzumab is Cost-Effective Compared with Alternative Novel Treatment Options in Patients with Third-Line or Later Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Over a Long-Term Horizon in the United States. Blood. 2024;144(Supplement 1):3648–3648.
14. Matasar M, Rosettie KL, Lin SW, Wu M, Ma E. lower total cost of care with mosunetuzumab compared with alternative novel treatment options in third-line or later relapsed/refractory follicular lymphoma: a United States third-party payer perspective. Blood. 2024;144(Supplement 1):5029–5029.
15. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol. 2024;11(8):e593–605.
16. Morschhauser F, Carlo-Stella C, Dickinson M, Phillips T, Houot R, Offner F, et al. Glofitamab as monotherapy and in combination with obinutuzumab induces high complete response rates in patients (pts) with multiple relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). Blood. 2021;138(Supplement 1):128–128.
17. Sesques P, Houot R, Al Tabaa Y, Le Bras F, Ysebaert L, Jardin F, et al. Glofitamab Monotherapy in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after failing CAR T-cell infusion: primary analysis of the Bicar study, a phase II Lysa study. Blood. 2023;142(Supplement 1):893–893.
18. Crochet G, Iacoboni G, Couturier A, Bachy E, Iraola-Truchuelo J, Gastinne T, et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. Blood. 2024;144(3):334–8.
19. Kim J, Cho J, Lee MH, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. Blood. 2024 ;144(6):629–38.

À propos des autrices



Chathuri Abeyakoon, M.D.

La Dre Chathuri Abeyakoon vient de terminer une bourse de recherche postdoctorale clinique sur le lymphome, le myélome et la greffe autologue de cellules souches au *Princess Margaret Cancer Centre*. Avant son stage au Canada, elle a suivi sa formation en hématologie en Australie et est membre du *Royal Australasian College of Physicians* et du *Royal College of Pathologists Australasia*. Elle est maintenant de retour à Melbourne, en Australie, où elle poursuit sa carrière de clinicienne-chercheuse et d'hématologue au *Monash Health*. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats thérapeutiques grâce aux agents novateurs et ciblés dans le traitement des lymphomes agressifs.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ontario.
Monash Haematology, Monash Health, Melbourne, VIC, Australia.



Abi Vijenthira, M.D.

La Dre Abi Vijenthira est hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre*, et professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Toronto. Ses intérêts cliniques se concentrent sur le lymphome, avec un intérêt particulier pour la leucémie lymphoïde chronique. Ses recherches portent principalement sur les résultats cliniques populationnels et les nouvelles approches thérapeutiques pour les patients atteints de lymphome.

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ontario.
Département de médecine de l'Université de Toronto, Toronto, Ontario

doi.org/10.58931/cht.2025.4272

Traitement de première intention pour la leucémie lymphoïde chronique en 2025 : le traitement d'une durée fixe par rapport au traitement en continu

Chathuri Abeyakoon, M.D.
Abi Vijenthira, M.D.

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un trouble lymphoprolifératif indolent et constitue la tumeur hématologique maligne la plus courante dans les populations occidentales. Au Canada, on estime à 2 000 ou plus le nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année[1]. Les progrès réalisés au cours de la dernière décennie dans les techniques de diagnostic, les méthodes pronostiques et le développement de traitements ciblés ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de LLC. Malgré un paysage thérapeutique en constante expansion (**figure 1**), la décision de débuter ou non un traitement continue d'être guidée par les critères de l'*International Workshop on CLL*[2].

Pour les patients qui ont besoin d'un traitement, nous avons désormais le choix entre deux approches thérapeutiques approuvées par Santé Canada : un traitement à durée fixe (p. ex., une immunochimiothérapie, le vénétoclax-obinutuzumab [VO] ou l'ibrutinib-vénétoclax [IV]) ou un traitement en continu jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques (p. ex., les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton [iBTK]). Dans cette revue, nous résumerons les preuves étayant ces deux approches et donnerons notre avis sur les facteurs susceptibles d'influencer le choix du traitement.

Les facteurs pronostiques dans le cadre de la première ligne de traitement

Les systèmes de stadification de Rai[3] et Binet[4] utilisent des paramètres cliniques et biologiques facilement accessibles et permettent de prédire la survie globale (SG). Ces systèmes ont cependant été développés à l'ère de la chimiothérapie et ne sont plus utilisés pour établir un pronostic. De nos jours, les biomarqueurs tels que la b2-microglobuline, le statut mutationnel du gène de la région variable des chaînes lourdes d'immunoglobulines (*IGHV*) et la présence de mutations del(17p) et/ou *TP53* sont des facteurs pronostiques bien établis[2,5]. Ces trois facteurs, associés à l'âge et au stade clinique, ont depuis été combinés pour former l'indice pronostique international pour la LLC (CLL-IPI), qui a été validé dans diverses cohortes avec une capacité prédictive modérée à l'époque moderne[6,7]. À l'ère des thérapies ciblées, comme le VO, d'autres marqueurs pronostiques cytogénétiques, tels que la del(13q), la trisomie 12, la del(11q) et même le caryotype complexe, ne semblent pas avoir d'impact pronostique significatif [8-11].

Dans le paysage clinique canadien, le séquençage de nouvelle génération (SNG) pour les gènes présentant des mutations récurrentes dans la LLC autres que *TP53* (*NOTCH1*, *SF3B1* et *ATM* par exemple) n'est pas encore largement disponible. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander des approches thérapeutiques différentes pour les patients présentant des mutations liées à la LLC autres que *TP53*.

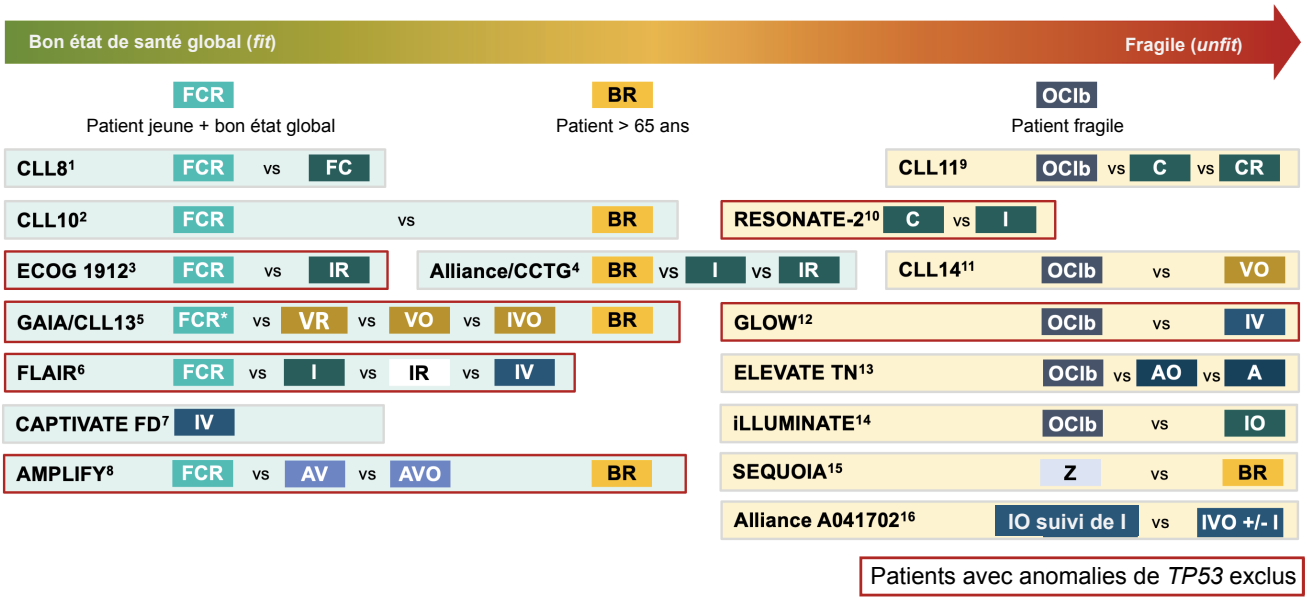


Figure 1. Approches de traitement de première ligne publiées pour la leucémie lymphoïde chronique; *adaptée avec l'aimable autorisation de Al-Sawaf, M.D.*

[1]NCT00281918; [2]NCT00769522; [3]NCT02048813; [4]NCT01886872; [5]NCT02950051; [6]EudraCT number 2013-001944-76; [7]*non randomisé NCT02910583, [8]NCT03836261; [9]NCT01010061; [10]NCT01722487; [11]NCT02242942; [12]NCT03462719; [13]NCT02475681; [14]NCT02264574; [15]NCT03336333, [16]NCT03737981

Abréviations : A : acalabrutinib; **AO :** acalabrutinib, obinutuzumab; **AV :** acalabrutinib, vénétoclax; **AVO :** acalabrutinib, vénétoclax, obinutuzumab; **BR :** bendamustine, rituximab; **C :** chlorambucil; **CR :** chlorambucil, rituximab; **FC :** fludarabine, cyclophosphamide; **FCR :** fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; **I :** ibrutinib; **IO :** ibrutinib, obinutuzumab; **IR :** ibrutinib, rituximab; **IV :** ibrutinib, vénétoclax; **IVO :** ibrutinib, vénétoclax, obinutuzumab; **OClb :** obinutuzumab, chlorambucil; **VO :** vénétoclax, obinutuzumab; **VR :** vénétoclax, rituximab; **Z :** zanubrutinib

Décrypter les preuves susceptibles d'influencer le choix du traitement

Lorsqu'on envisage le choix d'un traitement, il est important de réfléchir attentivement aux questions suivantes et d'en discuter avec le patient : **1)** la commodité d'un iBTK oral compense-t-elle pour la toxicité et les coûts associés? **2)** la chance de guérison pour les patients présentant des facteurs pronostiques favorables vaut-elle le risque de néoplasies myéloïdes liées au traitement (NM-t)? **3)** les inconvénients liés à l'augmentation progressive de la dose et le risque de déplétion des lymphocytes B pendant la période post-pandémique valent-ils l'intervalle sans traitement qu'offre le VO? **4)** la commodité de deux médicaments oraux compensent-t-elle pour les toxicités cardiaques, en particulier avec l'ibrutinib-vénétoclax? et **5)** quelle est la meilleure approche pour les patients à haut risque?

Inhibiteurs de la BTK (iBTK) : équilibre entre la commodité et l'efficacité d'une part, la toxicité et les conséquences financières d'autre part

L'ibrutinib est un iBTK de première génération dont l'efficacité a été démontrée chez les patients âgés et jeunes atteints d'une LLC nouvellement diagnostiquée. Le suivi prolongé à dix ans de l'étude de phase 3 RESONATE-2 menée auprès de patients âgés (> 65 ans) a confirmé les bénéfices durables de l'ibrutinib, avec une survie sans progression (SSP) médiane de 8,9 ans (intervalle de confiance [IC] à 95 %) : 7 à non évaluable [NÉ])[12]. Une efficacité similaire a été démontrée dans l'essai E1912 mené auprès de patients jeunes et en bon état de santé global (*fit*)[13]. Il est remarquable de constater que les patients traités

en première intention par l'ibrutinib ont présenté une SG similaire à celle de témoins appariés pour l'âge[14].

L'enthousiasme suscité par les iBTK est cependant tempéré par leurs risques. Malgré la commodité d'un traitement oral, des taux d'abandon significatifs des iBTK de 1re et 2e générations ont été observés dans les essais cliniques et dans la pratique clinique, principalement en raison d'arthralgies, d'éruptions cutanées, de fibrillation auriculaire (FA) et d'infections[15,16]. Une étude de cohorte menée auprès de la population canadienne a révélé une incidence cumulative élevée de FA grave, d'hémorragie et d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par l'ibrutinib par rapport aux témoins atteints de LLC non traitée par l'ibrutinib[17]. Des risques similaires ont été confirmés dans d'autres analyses[18,19]. Bien qu'il n'existe actuellement aucune étude comparative directe entre les iBTK de 1re génération et ceux de 2e génération en première ligne de traitement, les études ELEVATE-RR et ALPINE ont comparé l'acalabrutinib ou le zanubrutinib à l'ibrutinib dans le traitement des LLC en rechute ou réfractaire. Elles ont démontré une meilleure innocuité des agents de 2e génération par rapport à l'ibrutinib. Par conséquent, les iBTK de 2e génération sont préférables à l'ibrutinib[20,21]. Il convient toutefois de noter que tous les iBTK sont associés à des risques cardiaques, notamment à une mort cardiaque subite, avec un encadré de mise en garde concernant ce risque chez 1 % des patients traités par ibrutinib[22]. Des arythmies ventriculaires et des morts subites ont également été signalées avec l'acalabrutinib et le zanubrutinib[23,24].

D'un point de vue économique, le traitement en continu par iBTK entraîne des coûts mensuels de santé toutes causes confondues et des coûts liés à la LLC plus élevés après les 12 premiers mois de traitement par rapport au VO, en première ligne de traitement[25].

FCR : équilibre entre le potentiel de guérison et le risque de NM-t

Un traitement à base de six cycles de FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) constituait historiquement le traitement standard de 1re intention chez les patients avec un bon état de santé global (*fit*), en raison de son efficacité supérieure démontrée dans les essais CLL8 et CLL10. Dans ces essais, les patients présentant une mutation *IGHV* muté ont tiré le plus grand bénéfice, tandis que la SSP la plus courte a été observée chez les patients présentant une del(17p) et/ou une del(11q)[26,27]. Après un suivi médian de 19 ans d'une étude de phase II, la rémission durable observée avec le FCR dans la maladie à *IGHV* muté a soulevé la possibilité d'une guérison fonctionnelle dans ce sous-groupe, en particulier chez les patients présentant une maladie résiduelle minimale (MRM) négative à la fin du traitement[28].

Face à l'enthousiasme suscité par une potentielle « guérison fonctionnelle », il est important de prendre en compte la toxicité liée au traitement, en particulier les NM-t, qui ont été observées chez 6,3 % des patients dans les données mentionnées précédemment[28]. Il est reconnu qu'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) préexistante peut être un facteur de risque pour les NM-t[29]. Par conséquent, plutôt que de renoncer à un traitement potentiellement curatif, il pourrait être intéressant à l'avenir d'optimiser la sélection des patients en administrant le FCR uniquement à ceux qui présentent un *IGHV* muté, en l'absence d'aberrations *TP53* et sans CHIP préexistante.

Vénétoclax-obinutuzumab

L'efficacité du VO à durée fixe a été établie dans les essais CLL13 et CLL14, respectivement chez les patients avec un bon état de santé global et chez les patients présentant des comorbidités[30-33]. Dans l'étude CLL14, les facteurs associés à une SSP plus courte comprenaient une maladie volumineuse (> 5 cm), un *IGHV* non muté et des anomalies de *TP53*. Cependant, pour la majorité des patients, le VO est une option intéressante avec une durée de traitement fixe de 48 semaines et un intervalle sans traitement significatif anticipé. Après 6 ans de suivi dans l'étude CLL14, le délai avant le prochain traitement était d'environ 7 ans (85 mois) chez les patients *IGHV* non muté, et n'avait pas été atteint chez les patients *IGHV* muté. Après 6 ans de suivi dans l'étude CLL13, 83 % des patients *IGHV* non muté et 96 % des patients *IGHV* muté n'avaient pas commencé de nouveau traitement.

Le profil d'innocuité du VO semble favorable à court et à long terme, la majorité des événements indésirables (EI) survenant pendant le traitement (62,7 %) et rarement après le traitement (9,9 %)[30,32]. Une préoccupation majeure liée au vénétoclax est le syndrome de lyse tumorale (SLT), qui nécessite une phase d'augmentation progressive de la dose sur 5 semaines avec une surveillance étroite en ambulatoire et, dans de

rares cas, une hospitalisation, ce qui peut être fastidieux. Malgré cette préoccupation, l'incidence du SLT est globalement faible, avec 1,4 % dans les essais cliniques et 5,1 % dans la pratique réelle, tous les cas étant uniquement biochimiques[33,34]. Des études prospectives explorant d'autres schémas posologiques progressifs qui pourraient être plus pratiques pour les patients sont attendues (p. ex., NCT04843904, NCT06428019). Bien que les effets indésirables hématologiques soient fréquents, d'autres effets indésirables d'intérêt comprennent les réactions liées à la perfusion (grade 3/4 : 9 %) et les infections (grade 3/4 : 17,5 %).

À l'ère de la COVID-19, le risque de déplétion des lymphocytes B avec les anticorps monoclonaux ciblant le CD20 doit être pris en compte, car le risque d'infections, d'hospitalisation et de décès est plus élevé chez les patients atteints d'hémopathies malignes que chez les témoins non cancéreux appariés. La séropositivité vaccinale la plus faible est observée chez les patients atteints de LLC et chez ceux qui ont reçu un anticorps monoclonal ciblant le CD20 au cours des 12 derniers mois[35-37]. Malgré ce qui vient d'être énoncé, une étude canadienne a montré que chez les patients ayant reçu au moins deux doses du vaccin contre la COVID-19, le risque réel de mortalité était faible (< 1 %), même chez les patients ayant reçu des anticorps anti-CD20 au cours de la dernière année[36,37]. De ce point de vue, les mesures les plus importantes à prendre consistent à s'assurer que les patients soient vaccinés contre la COVID-19 avant de commencer le traitement, à conserver des trousses de test COVID-19 à domicile et à les informer de leur admissibilité aux traitements contre la COVID-19.

Doublets oraux : la commodité de deux médicaments oraux comparée au risque de toxicité cardiaque

Trois cycles d'ibrutinib en monothérapie suivis d'une association avec le vénétoclax (IV) pendant 12 cycles ont été étudiés dans les essais GLOW (patients > 65 ans ou présentant des comorbidités) et CAPTIVATE (patients < 70 ans)[38,39], et on conduit Santé Canada à approuver l'association IV chez les patients atteints de LLC. L'essai FLAIR, mené chez des patients jeunes et avec un bon état de santé global, a montré que le traitement guidé par la MRM ou le traitement d'une durée maximale de 6 ans par ibrutinib + vénétoclax était supérieur au FCR. Cette approche a cependant peu de chances de devenir la norme au Canada, étant donné que les analyses de MRM ne sont pas largement disponibles[40]. Il convient de noter qu'aucune étude publiée à ce jour ne démontre la supériorité d'une approche guidée par la MRM par rapport à une approche à durée fixe.

La toxicité cardiaque était le principal problème d'innocuité observé dans toutes les études. Dans l'essai CAPTIVATE, un cas de mort cardiaque subite (MCS, 1 %) a été observé chez un patient de 54 ans présentant des antécédents d'hypertension, de dyslipidémie et de tabagisme. Dans l'essai GLOW, quatre patients (4 %) ont subi une MCS, tous présentant un score élevé sur l'échelle de pointage cumulatif des maladies (CIRS) et/ou un indice de performance de 2 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), ce qui incite à la prudence quant à l'utilisation de ce traitement chez les patients présentant des comorbidités. Les taux d'hypertension et de fibrillation auriculaire/arythmie associés au schéma ibrutinib + vénétoclax semblent se produire à des fréquences similaires à ceux observés pour l'ibrutinib en monothérapie et restent préoccupants, même avec un traitement à durée fixe[38-40].

L'essai AMPLIFY, publié récemment, étudie l'acalabrutinib-vénétoclax +/- obinutuzumab à durée fixe. Ce schéma représente un doublet oral alternatif avec un profil d'innocuité plus attrayant[41]. Cette association n'est toutefois pas encore approuvée par la FDA ou Santé Canada.

Approche pour les patients à haut risque présentant des mutations *TP53* et/ou del(17p)

Il est bien établi que le traitement en continu par iBTK conserve son efficacité chez les patients présentant des anomalies de *TP53*. Une analyse regroupée de quatre essais menés chez des patients traités par ibrutinib, les données d'un sous-groupe de l'essai ELEVATE-TN (acalabrutinib) et le bras C de l'essai SEQUOIA (zanubrutinib), ont tous démontré une excellente SSP avec l'utilisation de ces agents, rapportant des SSP à 4 ans allant de 76 et 79 %[42-44].

Lorsqu'on envisage les options à durée fixe pour ce sous-groupe de patients à haut risque, la SSP médiane était de 51,9 mois dans l'essai CLL14 avec le VO (n = 25)[33]. Par conséquent, bien que les iBTK restent l'option thérapeutique privilégiée pour les patients atteints d'une maladie à haut risque, il n'est pas déraisonnable d'envisager le VO à durée

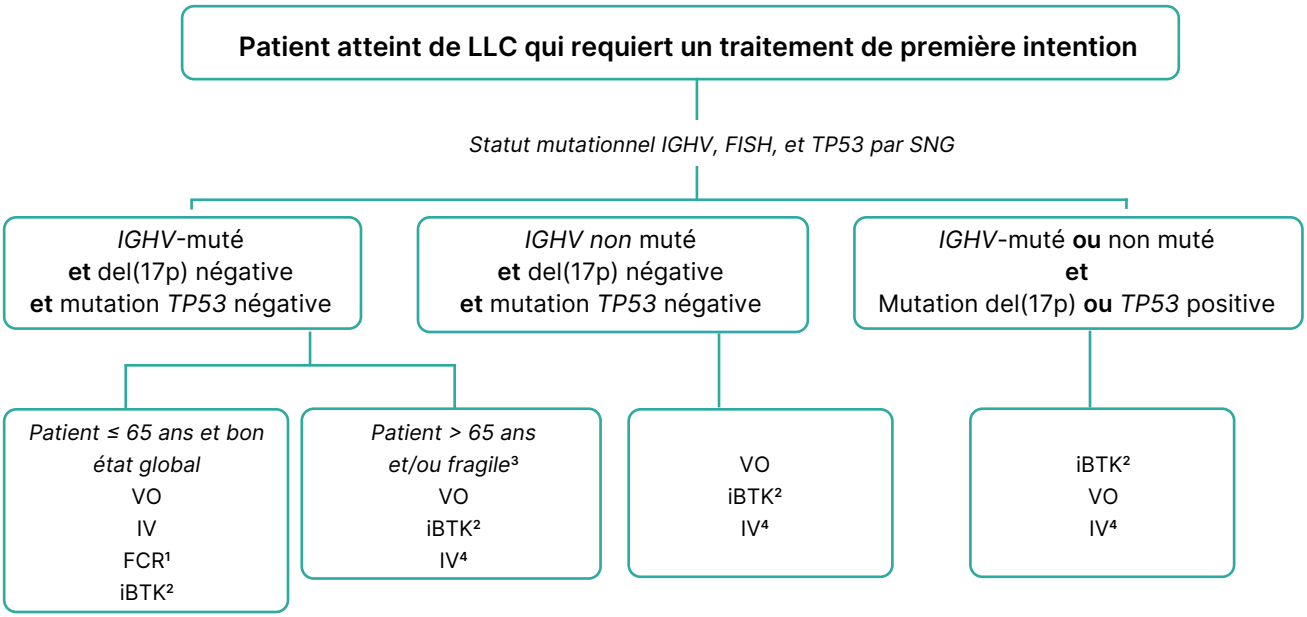


Figure 2. Approches de traitement pour la LLC dans le paysage thérapeutique canadien; *avec l'aimable autorisation de Chathuri Abeyakoon, M.D. et Abi Vijenthira, M.D.*

[1] Points supplémentaires à prendre en considération lors de l'utilisation des tests actuellement disponibles : absence du *IGHV* muté sous-ensemble 2, absence de 11qdel.
[2] Les iBTK de deuxième génération (acalabrutinib, zanubrutinib) sont préférables à l'ibrutinib.
[3] Chez les patients âgés fragiles présentant un *IGHV* muté chez lesquels un traitement plus simple et limité dans le temps est préférable, le chlorambucil-obinutuzumab (SSP à 5 ans : 50 %) est raisonnable.
[4] Prudence chez les patients plus fragiles en raison des risques de mortalité liés au traitement, d'après l'essai GLOW.

Abréviations : FCR : fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; **FISH :** hybridation *in situ* en fluorescence; **iBTK :** inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; **IGHV :** région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines; **IV :** ibrutinib, vénétoclax; **LLC :** leucémie lymphoïde chronique; **mut:** mutation; **SNG :** séquençage de nouvelle génération; **SSP :** survie sans progression; **VO :** vénétoclax, obinutuzumab.

fixe pour les patients qui accordent une grande importance à l'intervalle sans traitement. De plus, l'essai CAPTIVATE, qui incluait des patients plus jeunes, a démontré une SSP à 5,5 ans de 36 % (IC à 95 % : 17 à 55) avec l'ibrutinib + vénétoclax pour ce sous-groupe (n = 27)[45].

Dans l'ensemble, l'option thérapeutique actuellement privilégiée pour les patients à haut risque est un iBTK. Il est cependant important de tenir compte des préférences des patients, car l'efficacité cumulative des approches à durée fixe, y compris le retraitement, n'a pas encore été établie. L'efficacité du retraitement par VO est à l'étude (NCT04895436, NCT04523428). Nous attendons aussi avec impatience les résultats de l'essai CLL17 en cours, qui fournira des données comparatives directes sur le traitement oral à durée fixe ibrutinib + vénétoclax par rapport au traitement en continu par ibrutinib - bien que l'essai n'inclue qu'un sous-groupe de patients à haut risque. L'essai CLL16 ne recrute que des patients à haut risque et nous apportera des données permettant de déterminer si un traitement par triplet à durée fixe (acalabrutinib + VO) donne de meilleurs résultats que le VO.

Conclusions

Le choix entre un traitement en continu et un traitement à durée fixe en première intention de traitement de la LLC est un choix personnalisé qui repose sur une évaluation approfondie et une discussion avec le patient concernant les risques et les avantages de chaque approche. Le choix du traitement doit être dicté par les facteurs pronostiques de la LLC, les comorbidités et les

préférences du patient. Pour la majorité des patients, une approche thérapeutique à durée fixe est privilégiée, car elle permet d'équilibrer l'efficacité, l'innocuité et les coûts. Notre approche, décrite à la **figure 2**, classe les choix thérapeutiques par ordre de préférence. Nous recommandons également de consulter les lignes directrices nationales lorsque l'on envisage des approches thérapeutiques de pointe pour les patients atteints de LLC au Canada[46].

Autrice correspondante

Abi Vijenthira, M.D.
Courriel : abi.vijenthira@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

C.A. : Aucune déclaration.
A.V. : Aucune déclaration.

Références

1. Statistics Canada. Table 13-10-0111-01 Number and rates of new cases of primary cancer, by cancer type, age group and sex.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-234.
4. Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. Cancer. 1977;40(2):855-864.
5. Crombie J, Davids MS. *IGHV* mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 2017;92(12):1393-1397.
6. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.
7. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. Blood. 2024;143(25):2588-2598.
8. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. Blood. 2020;135(26):2402-2412.
9. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2020;135(11):866-870.
10. Davids MS, Sharman JP, Ghia P, et al. Acalabrutinib-based regimens in frontline or relapsed/refractory higher-risk CLL: pooled analysis of 5 clinical trials. Blood Adv. 2024;8(13):3345-3359.
11. Ramakrishnan V, Xu L, Paik JC, et al. Broad Superiority of Zanubrutinib (Zanu) Over Bendamustine + Rituximab (BR) Across Multiple High-Risk Factors: Biomarker Subgroup Analysis in the Phase 3 SEQUOIA Study in Patients With Treatment-Naive (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) without del(17p). Blood. 2023;142(Supplement 1):1902-1902.
12. Jan Burger PMB, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Alessandra Tedeschi, Anita Sarma, Piers Patten, Sebastian Grosicki, Helen McCarthy, Fritz Offner, Edith Szafer-Glusman, Cathy Zhou, Anita Szoke, Lynne Neumayr, James P Dean, Paolo Ghia, Thomas Kipps. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. European Hematology Association; 2024.
13. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood. 2022;140(2):112-120.
14. Ghia P, Owen C, Allan JN, et al. First-line ibrutinib treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with overall survival rates similar to those of an age-matched general population: A pooled post hoc analysis. Hemasphere. 2024;8(5):e74.
15. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;6(11):3440-3450.
16. Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, et al. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2023;7(16):4291-4301.
17. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2021;39(31):3453-3462.
18. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-879.
19. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. Haematologica. 2017;102(10):1796-1805.
20. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021;39(31):3441-3452.
21. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319-332.
22. Government of Canada. Health professional risk communication: IMBRUVICA (ibrutinib) - Risk of Serious and Fatal Cardiac Arrhythmias or Cardiac Failure. 2022; https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/imbruvica-ibrutinib-risk-serious-and-fatal-cardiac-arrhythmias-or-cardiac-failure. Accessed March 18, 2025.

23. Bhat SA, Gambril J, Azali L, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation. Blood. 2022;140(20):2142-2145.
24. Tam CS, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. Blood Advances. 2022;6(4):1296-1308.
25. Manzoor BS, Huntington SF, Jawaid D, et al. Real-World Comparison of Healthcare Costs of Venetoclax-Obinutuzumab Vs. Btki Use Among Elderly U.S. Medicare Beneficiaries with Chronic Lymphocytic Leukemia in the Front-Line (1L) Setting. Blood. 2023;142(Supplement 1):5085-5085.
26. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208-215.
27. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):928-942.
28. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. Blood. 2023;142(21):1784-1788.
29. Voso MT, Pandzic T, Falconi G, et al. Clonal haematopoiesis as a risk factor for therapy-related myeloid neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with chemo-(immuno) therapy. Br J Haematol. 2022;198(1):103-113.
30. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024;25(6):744-759.
31. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023;388(19):1739-1754.
32. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236.
33. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024;144(18):1924-1935.
34. Valtis YK, Nemirovsky D, Derkach A, et al. Real-world incidence and prevention of tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. Blood Advances. 2024;8(22):5806-5813.
35. Teh JSK, Coussement J, Neoh ZCF, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. Blood Advances. 2022;6(7):2014-2034.
36. Gong IY, Vijenthira A, Powis M, et al. Association of COVID-19 Vaccination With Breakthrough Infections and Complications in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2023;9(3):386-394.
37. Niemann CU, da Cunha-Bang C, Helleberg M, Ostrowski SR, Brieghel C. Patients with CLL have a lower risk of death from COVID-19 in the Omicron era. Blood. 2022;140(5):445-450.
38. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022;139(22):3278-3289.
39. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(12):1423-1433.
40. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. N Engl J Med. 2024;390(4):326-337.
41. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2025;392(8):748-762.
42. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with *TP53* aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol. 2022;196(4):947-953.
43. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2022;36(4):1171-1175.
44. Munir T, Shadman M, Robak T, et al. P639: ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. Hemasphere. 2023;7(Suppl).
45. Ghia P, Barr PM, Allan JN, et al. Final analysis of fixed-duration ibrutinib + venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):7036-7036.
46. Owen C, Eisinga S, Banerji V, et al. Canadian evidence-based guideline for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2023;133:107372.

doi.org/10.58931/cht.2025.4273

À propos de l'autrice



Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

La Dre Yee est professeure agrégée de médecine à l'Université de Toronto, en Ontario (Canada) et hématologue au sein du Programme de leucémie de la Division d'oncologie médicale et d'hématologie du *University Health Network — Princess Margaret Cancer Centre* à Toronto, en Ontario (Canada). Elle a précédemment occupé le poste de présidente du comité sur le cancer et a été responsable du site de la leucémie au *University Health Network — Princess Margaret Cancer Centre*. Après avoir obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill de Montréal, au Québec (Canada), elle a effectué ses résidences en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto, en Ontario (Canada), puis a suivi une formation postdoctorale au sein du Département de leucémie du *MD Anderson Cancer Center* de l'Université du Texas, à Houston, au Texas (É.-U.). Elle est membre de l'*American Society of Clinical Oncology* et de l'*American Society of Hematology*. Les intérêts de recherche de la Dre Yee portent sur le syndrome myélodysplasique, la leucémie et le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques, et elle est chercheuse principale ou cochercheuse pour plusieurs essais cliniques sur le cancer financés par l'industrie et initiés par des chercheurs au *Princess Margaret Cancer Centre*.

Affiliation de l'autrice: Division d'hématologie et d'oncologie médicale, *Princess Margaret Cancer Centre*, *University Health Network*, Toronto, Ontario, Canada; Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Un traitement intensif par rapport à un traitement non intensif chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

Introduction

Les traitements récemment approuvés ont élargi les options disponibles pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), mais ont également soulevé des questions concernant le choix du traitement le plus approprié pour chaque individu (**tableaux 1 et 2**)[1-13]. Les essais qui ont mené à l'approbation de ces traitements étaient basés sur des données génétiques limitées (p. ex., la cytogénétique, la présence de mutation du gène *FLT3* (*FMS-like tyrosine kinase 3*) et de paramètres cliniques (l'âge, les comorbidités, le traitement ou une LMA secondaire). Les données concernant l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament ou d'un schéma thérapeutique dans des sous-groupes spécifiques de LMA sont souvent déterminées après l'autorisation du médicament. Par exemple, le traitement non intensif (TNI) associant le vénétoclax (VEN) et l'azacitidine (AZA), qui est approuvé pour

le traitement des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée non candidats à un traitement intensif (TI) ou de > 75 ans, s'est avéré avoir une efficacité limitée chez les patients présentant une mutation du gène *TP53*[14,15]. Malgré les indications approuvées par les autorités réglementaires pour un TNI à base de VEN, certains patients âgés ou certains jeunes peuvent être sélectionnés pour un TNI ou pour un TI. De plus, avec la possibilité d'un traitement d'entretien après un TI[16], plusieurs questions importantes ont été soulevées concernant le rôle du TI chez les patients âgés.

Aucune étude prospective publiée n'a comparé le TI à un TNI chez des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée ayant pour un bon état de santé général « *fit* », afin d'éclairer le choix du traitement. Deux analyses rétrospectives de données réelles appariées selon le score de propension ont été réalisées sur les résultats obtenus chez des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée (quel que soit leur profil génétique) ayant reçu une induction par VEN + AZA ou un TI. Elles n'ont révélé aucune différence en termes de survie globale (SG)[17,18]. Une étude a cependant montré une amélioration des taux de réponse complète (RC) et/ou de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (alloGCSH) en faveur du traitement intensif (60,9 % contre 44,2 %, p = 0,006 et 18,1 % contre 8,0 %, p = 0,012, respectivement)[17]. D'autres études rétrospectives monocentriques comparant VEN + AZA à un traitement intensif ont donné des résultats contradictoires[19,20]. Aucune de ces études n'a fourni d'informations concernant l'utilisation d'un traitement d'entretien par l'AZA orale. Les études ont suggéré que les résultats contradictoires pourraient dépendre d'anomalies génétiques spécifiques et/ou de facteurs cliniques[17,19,20]. Actuellement, plusieurs essais de phase 2 comparent le VEN + AZA à un traitement intensif chez des patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée (NCT04801797, NCT05904106, NCT05554406, NCT05554393).

Deux cas patients seront examinés ici afin de mettre en évidence les questions relatives au choix du traitement. Le cas 1 : patient ayant bon état de santé général (*fit*) âgé de > 75 ans atteint d'une LMA nouvellement diagnostiquée de risque favorable, tel que défini par l'*European LeukemiaNet* (ELN). Le cas 2 : patient de > 18 ans atteint d'une LMA nouvellement diagnostiquée de risque défavorable - tel que défini par l'ELN - candidat à un traitement intensif et qui nécessite une greffe allogénique à visée curative à la première réponse complète (RC1).

Cas patient 1

Une femme de 75 ans présentant des antécédents de diabète de type 2, d'hypertension et de dyslipidémie, s'est présentée avec un nombre de globules blancs (GB) à 66,7 × 10^9/L, de neutrophiles à 2,27 × 10^9/L, de plaquettes à 103 × 10^9/L, et avec 27 % de blastes circulants. Le bilan diagnostique a révélé que 84 % des myéloblastes exprimaient les marqueurs CD33, CD45, CD117, CD123 et la myéloperoxydase (MPO). La cytogénétique a révélé un caryotype normal dans les 20 métaphases analysées. Des tests moléculaires rapides ont permis d'identifier une mutation *NPM1* et l'absence de duplication interne en tandem (-ITD) ou de mutations du domaine tyrosine kinase (-TKD) du gène *FLT3*. Les résultats du panel de gènes basé sur le séquençage de nouvelle génération (SNG) ne seront pas disponibles avant deux semaines. Ces informations concordent avec un diagnostic provisoire de LMA avec un gène *NPM1* muté[21,22], dans l'attente de résultats génétiques supplémentaires. Son statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) est de 1. La patiente a reçu un traitement cytoréducteur à base d'hydroxyurée et d'allopurinol. Doit-elle recevoir un traitement intensif (TI) ou traitement non intensif (TNI) avec VEN + AZA?

Quels sont les résultats obtenus avec un TI suivi d'un traitement d'entretien à base d'AZA orale par rapport à un TNI de VEN + AZA chez les patients âgés atteints d'une LMA avec mutation *NPM1*?

Environ 30 % des cas de LMA sont porteurs de mutations de *NPM1*[23]. Dans la classification du risque génétique de l'ELN 2022, qui a été élaborée principalement à partir de patients plus jeunes recevant un traitement intensif, et dans la nouvelle classification du risque génétique l'ELN 2024 pour le TNI, la présence d'une mutation de *NPM1* est considérée comme favorable en l'absence de cytogénétique défavorable et de mutation de *FLT3*-ITD ou en l'absence de mutations de signalisation[24,25]. La LMA avec mutation de *NPM1* reste toutefois une maladie très hétérogène dont l'issue dépend non seulement de la présence d'anomalies génétiques concomitantes (p. ex., *FLT3*-ITD, *DNMT3A, WT1*), mais aussi de

	CPX-351[¶], [1,2,70,71] (*N = 153*)	GO[§] + 7+ 3[3,4] (*N = 139*)	Midostaurine[¥] + 7+ 3[6,7] (*N = 360*)	Quizartinib[‡] + 7+ 3[8] (*N = 268*)
Caractéristiques				
Âge médian, ans (intervalle)	67,8[a]	62,8 (59,3 à 66,8)[b]	48,6(18 à 60,9)[d]	56 (23 à 75)[e]
Âge > 75 ans	n.d. mais aucun patient > 75 ans	0[c]	0[c]	n.d. mais aucun patient > 75 ans
LMA *de novo*	41 (26,8 %)	139 (100 %)	---	243 (91 %)
LMA liée à un traitement (LMA-t)	30 (19,6 %)	0[c]	0[c]	0[c]
LMA secondaire (LMA-s)	82 (53,6 %)	0[c]	---	25 (9 %)
Groupes de risque cytogénétique				
Favorable	7 (4,9 %)	3 (2 %)	16/269 (5,9 %)	14 (5 %)
Intermédiaire	64 (44,8 %)	91 (65 %)	231/269 (85,9 %)	197 (74 %)
Défavorable	72 (50,3 %)	28 (20 %)[d]	22/269 (8,2 %)	19 (7 %)
Mutations génétiques				
FLT3-ITD/TKD	22/138 (15,9 %)	*FLT3*-ITD 22/137(16 %)	*FLT3*-ITD 279 (77,5 %)/ *FLT3*-TKD 81 (22,5 %)	*FLT3*-ITD 268 (100 %)
TP53	24 (15,6 %)	---	---	---
Résultats				
RC+RCi				
Tous	73 (47,7 %; RC 37,3 %)	RC + RCp 113 (81 %; RC 73 %)	RC 212/360 (59 %); RC élargie 244/360 (68 %)	192 (72 %; RC 54,9 %)
LMA-t	14/30 (46,7 %; RC 36,7 %)	---[c]	---[c]	---[c]
LMA-s	36/82 (43,9 %; RC 32,9 %)	---[c]	---	---
Cytogénétique défavorable	31/72 (43,1 %; RC 34,7 %)	14/28 (50 %; RC n.d.)	---	---
FLT3-ITD/TKD	15/22 (68,2 %; RC 54,5 %)	*FLT3*-ITD 21/22 (95,5 %; RC n.d.)	RC 212/360 (59 %); RC élargie 244/360 (68 %)	*FLT3*-ITD 192 (72% ; RC 54,9 %)
TP53	7/24 (RC 29,1 %)	Non fait	---	---

	CPX-351[¶], [1,2,70,71] (*N = 153*)	GO[§] + 7+ 3[3,4] (*N = 139*)	Midostaurine[¥] + 7+ 3[6,7] (*N = 360*)	Quizartinib[‡] + 7+ 3[8] (*N = 268*)
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	6,93	---	---	38,6 (21,9 à NÉ)
Suivi médian, mois	60,9	47,6	59	39,2
SG médiane, mois (IC à 95 %)	9,33 (6,37 à 11,86)	27,5 (21,4 à 45,6)	74,7(31,5 à NA)	31,9 (21 à NÉ)
Cytogénétique défavorable	6,42 (4,96 à 9,66)	---	---	Non atteinte
FLT3-ITD/TKD	10,25 (5,62 à 14,95)	---	---	*FLT3*-ITD 31,9 (21 à NÉ)
TP53	4,5 (2,9 à 7,6)	---	---	---
SG, % (IC à 95 %)	18 (12 à 25) à 5 ans	---	43,7 (38,7 à 49,3) à 10 ans	---
Mortalité à 30 jours	5,9 %	3,8 %	---	6 %

Tableau 1. Essais cliniques de phase 3 randomisés avec un traitement intensif d'induction; *adapté de Tang et al*[74].

Abréviations : 7 + 3 : cytarabine + daunorubicine (ou idarubicine); **DDR :** durée de la réponse; **GO :** gemtuzumab ozogamicine; **IC :** intervalle de confiance; **LMA :** leucémie myéloïde aiguë; **NA :** non atteinte; **n.d. :** non disponible; **NÉ :** non évaluable; **RC :** réponse complète; **RCi :** réponse complète avec récupération hématologique incomplète; **RCp :** réponse complète avec récupération plaquettaire incomplète; **SG :** survie globale.

[¶] approuvé pour le traitement des adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LMA secondaire à un traitement (LMA-t) ou d'une LMA avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM);
[§] approuvé pour le traitement des adultes atteints d'une LMA CD33-positive nouvellement diagnostiquée, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, à l'exception de la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA);
[¥] approuvé pour une utilisation avec l'induction standard de cytarabine et daunorubicine et la consolidation par cytarabine dans le traitement des adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec mutation *FLT3*;
[‡] en cours d'examen par Santé Canada en vue d'une autorisation réglementaire pour une utilisation avec une induction standard de cytarabine et d'anthracycline et une consolidation de cytarabine, ainsi qu'en monothérapie en entretien après une chimiothérapie de consolidation, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec mutation *FLT3*-ITD positive.

[a] âge admissible pour inscription dans l'étude : 60 à 75 ans;
[b] âge admissible pour inscription dans l'étude : 50 à 70 ans;
[c] ce groupe de patients n'était pas admissible dans l'étude;
[d] cytogénétique n.d. 17 patients (12 %); [d] âge admissible pour inscription dans l'étude : 18 à < 60 ans;
[e] âge admissible pour inscription dans l'étude : 18 à 75 ans.

	VEN + AZA[¶] [9,10] (*N = 286*)	VEN + LDAC[§] [11,12] (*N = 143*)	AZA + ivosidénib[¥] [13] (*N = 72*)
Caractéristiques			
Âge médian, ans (intervalle)	76 (59 à 91)	76 (36 à 93)	76 (58 à 84)
Âge > 75 ans	174 (61 %)	82 (57 %)	39 (54 %)
LMA *de novo*	214 (75 %)	85 (59 %)	54 (75)
LMA liée à un traitement (LMA-t)	26 (9 %)	6/58 (10 %)	2 (3 %)
LMA secondaire (LMA-s)	46 (16 %)	52/58 (90 %)	16 (22 %)
AHM antérieur	0[a]	28 (20 %)	0[a]
Groupe de risque cytogénétique			
Favorable	0[a]	1 (1 %)	3 (4 %)
Intermédiaire	182 (64 %)	90 (63 %)	48 (67 %)
Défavorable	104 (36 %)	47 (33 %)	16 (22 %)
Mutations génétiques			
FLT3-ITD/TKD	29/206 (14 %)	20/112 (18 %)	4/58 (7 %)
IDH1/2	61/245 (25 %)	21/112 (19 %)	*IDH1* 72 (100 %)
TP53	38/163 (23 %)	22/112 (20 %)	5/58 (9 %)
Résultats			
RC+RCi			
Tous	191 (66,8 %; RC 36,7 %)	69 (48 %; RC 27 %)	39 (54 %; RC 47 %)[c]
LMA-t	LMA-t/-s 48/72 (66,7 %)	LMA-t/-s 21/58 (36 %; RC 16 %)	---
LMA-s			---
Cytogénétique défavorable	55/104 (52,9 %)	13/47 (28 %; RC 17 %)	---
AHM antérieur	---[a]	7/28 (25 %; RC 7 %)	---[a]
FLT3-ITD/TKD	21/29 (72,4 %)	9/20 (45 %; RC 25 %)	---
IDH1/2	47/63 (74,6 %)[b]	12/21 (57 %; RC 38 %)	39 (54 %; RC 47 %) pour *IDH1*
TP53	21/38 (55,3 %)	4/22 (18 %; RC 5 %)	---

	VEN + AZA[¶] [9,10] (*N = 286*)	VEN + LDAC[§] [11,12] (*N = 143*)	AZA + ivosidénib[¥] [13] (*N = 72*)
Délai avant la réponse, mois (intervalle)	1,3 (0,6 à 9,9) pour RC + RCi	Avant le début du 2e cycle : 34 % pour RC + RCi	2,1 (1,7 à 7,5)
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	18,2 (13,6 à 23,1) pour RC + RCi	11,7 pour RC + RCi	22,1 (13 à NÉ)
Suivi médian, mois	43,2	17,5	12,4
SG médiane, mois (IC à 95 %) Cytogénétique défavorable AHM antérieur *IDH1/2*	14,7 (12,1 à 18,7) --- ---[a] 19,9 (12,2 à 27,7)/*IDH1* 10,2 (2,3 à 25,1)	8,4 (5,9 à 10,1) 4,4 (3 à 6,4) 5,6 (3,4 à 9,6) ---	24 (11,3 à 34,1) --- ---[a] IDH1 24 (11,3 à 34,1)
SG, % (IC à 95 %)	37,5 (31,8 à 43,3) à 2 ans	---	---
Mortalité à 30 jours	21/286 (7 %)	18/143 (13 %)	---

Tableau 2. Essais cliniques de phase 3 randomisés avec un traitement non intensif (TNI) pour les patients non candidats à un traitement intensif (TI) ou âgés > 75 ans; *adapté de Tang et al.*

Abréviations : AHM : agent hypométhylant; **AZA :** azacitidine; **DDR :** durée de la réponse; **IC :** intervalle de confiance; **LDAC :** cytarabine à faible dose; **NA :** non atteinte; **NÉ :** non évaluable; **RC :** réponse complète; **RCi :** réponse complète avec récupération hématologique incomplète; **SG :** survie globale; **SMD :** syndrome myélodysplasique.

[¶] administration de vénétoclax en association avec l'AZA approuvée dans le traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée chez les adultes âgés de plus de 75 ans ou présentant des comorbidités qui empêchent le recours à un traitement intensif d'induction;
[§] administration de vénétoclax en association avec LDAC approuvée pour le traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée chez les adultes âgés de plus de 75 ans ou présentant des comorbidités qui excluent le recours à un traitement intensif d'induction;
[¥] administration de l'ivosidénib en association avec l'AZA approuvée dans le traitement des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LMA avec mutation *IDH1* R132 qui ne sont pas candidats à un traitement intensif d'induction.

[a] ce groupe de patients n'était pas admissible à l'étude;
[b] RC + RCi pour *IDH1* muté 13/23 (56,5 %) et pour *IDH2* non muté 34/40 (85 %);
[c] réponse à 24 semaines.

paramètres cliniques (p. ex., l'âge et le nombre de globules blancs à la présentation), du type de mutation *NPM1* et du statut de la maladie résiduelle minimale (MRM)[23,26].

Deux études rétrospectives ont comparé un traitement intensif par rapport au VEN + un agent hypométhylant (AHM) chez des patients âgés atteints de LMA avec mutation de *NPM1*[27,28]. Dans l'analyse multivariée, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale (SG); et aucune information n'était disponible concernant l'utilisation d'un traitement d'entretien par l'AZA orale, les lignes de traitement suivantes et le statut de la MRM. Une étude a suggéré que les patients atteints d'une LMA avec une mutation de *NPM1*, présentant une cytogénétique normale et aucune mutation de *FLT3*-ITD, pourraient bénéficier d'un traitement intensif par rapport au VEN + AHM[28].

Le traitement intensif (TI) suivi d'un entretien à l'AZA orale

Les données du registre suédois ont montré que 66,4 %, 44,5 % et 22,9 % des patients âgés respectivement de 70 à 74 ans, de 75 à 79 ans et de 80 à 84 ans peuvent être envisagés comme candidats à un traitement intensif[29]. Des décès précoces chez les personnes âgées (c'est-à-dire > 60 ans) traitées par un TI variaient de 6 % à 12 % dans les essais randomisés (**tableau 1**)[1,2,30], tandis que les données rétrospectives des registres européens ont documenté une mortalité à 30 jours de 13 %[31].

Une SG médiane d'environ 42 mois et une SG à 2 ans d'environ 56 % peuvent être obtenues chez les patients âgés atteints de LMA avec mutation de *NPM1* qui ont reçu un traitement intensif[32-34]. Jusqu'à 80 % des patients atteints d'une LMA avec un *NPM1* muté peuvent atteindre une MRM négative après 2 cycles de TI, ce qui est associé à une amélioration de la SG et à un risque moindre de rechute[26]. La chimiothérapie d'induction est généralement suivie de 2 à 4 cycles de traitement de consolidation, selon le schéma thérapeutique[16,24,35,36]. Il a été démontré que le traitement d'entretien par l'AZA orale, chez les patients âgés atteints de LMA présentant un risque cytogénétique intermédiaire ou faible en RC1 après le TI, améliore la survie (à partir de la randomisation) par rapport au placebo (soit 24,7 mois contre 14,9 mois, respectivement; $p < 0,001$), avec des taux de SG estimés à 3 ans et 5 ans de 37,4 % et 26,5 % contre 27,9 % et 20,1 %, respectivement[16,36]. Le traitement par l'AZA orale a également entraîné une conversion plus élevée de statut MRM positif au départ (mesuré par cytométrie en flux multiparamétrique [CFM]) vers un statut MRM négatif pendant le traitement par rapport au placebo (37 % contre 19 %; rapport de cotes : 2,50 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,35 à 4,61)[37]. Une analyse rétrospective portant sur 99,4 % des participants, pour lesquels des données sur les mutations étaient disponibles au moment du diagnostic de LMA, a révélé que les patients atteints d'une LMA avec un *NPM1* muté en RC1, avec ou sans négativité de la MRM par CFM, qui ont reçu un traitement d'entretien par AZA orale, avaient une SG médiane de 48,6 mois et 46,1 mois, respectivement (contre 31,4 mois et 10 mois, respectivement dans le groupe placebo)[38].

Y a-t-il un avantage à administrer le gemtuzumab ozogamicine (GO) avec le TI chez les patients atteints de LMA avec une mutation de NPM1?

Le GO est approuvé en association avec la cytarabine et la daunorubicine (7 +3) dans le traitement des patients atteints d'une LMA CD33+ nouvellement diagnostiquée et présentant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire (**tableau 1**). L'administration de GO avec le TI chez les patients atteints d'une LMA *NPM1* mutée nouvellement diagnostiquée est associée à une augmentation de la négativité de la MRM et à une diminution du risque de rechute. Cela ne s'est malheureusement pas traduit par une amélioration de la survie sans événement (SSE) ou de la SG, peut-être en raison de l'augmentation des taux de mortalité précoce chez les participants âgés de plus de 70 ans ayant reçu le GO[33,39,40].

Traitement non intensif (TNI) avec VEN + AZA

Les traitements moins intensifs à base de VEN (c.-à-d. VEN + AZA ou VEN + LDAC) sont associés à des taux de mortalité précoce de 7 à 13 % (**tableau 2**)[9-12]. Le traitement par VEN + AZA chez les patients non candidats à un TI atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée a mené à une SG médiane de 14,7 mois et à une SG estimée à 2 ans de 37,5 %[9,10]. Les patients atteints de LMA *NPM1* mutée sans mutations de signalisation (c.-à-d. sans mutations *FLT3*-ITD, *KRAS*, *NRAS* et *TP53*) ont présenté une SG médiane de 39 mois[41].

Jusqu'à 42 % des patients peuvent atteindre une MRM négative par CFM au cours du traitement par VEN + AZA. Dans cette étude, seuls 21 % des patients ont cependant atteint une MRM négative après 4 cycles de traitement[42]. L'obtention d'une MRM négative après 4 à 6 cycles de TNI à base de VEN a été associée à une amélioration de la SG chez les patients *NPM1*[26,43]. Bien que l'obtention d'une RC avec MRM négative après un TI soit associée à une amélioration de la SG et de la survie sans récidive (SSR), le rôle de la MRM chez les patients recevant un TNI nécessite une évaluation plus approfondie[42,44,45]. Le TNI à base de VEN est un traitement à long terme qui se poursuit jusqu'à l'apparition de signes de progression de la maladie, d'une toxicité inacceptable ou à la demande du patient[9,11]. La plupart des patients nécessitent des ajustements de la dose de VEN afin de traiter les cytopénies sans nuire à la survie[46]. Parmi les 68 % de patients traités par VEN + AZA qui ont obtenu une RC ou une RC avec récupération hématologique incomplète (RCi), le nombre médian de cycles de traitement était de 13 (intervalle : 1 à 46), avec 76 % des patients qui ont reçu 6 cycles ou plus. Le nombre de cycles reçus par les patients atteints de LMA avec une mutation *NPM1* n'a pas été précisé. Un petit nombre de patients en RC ont arrêté le TNI à base de VEN, avec une survie médiane sans traitement allant de 16 à 46 mois[26,47,48].

La qualité de vie (QdV) est-elle affectée chez les patients qui reçoivent un TI suivi d'un traitement d'entretien par l'AZA orale ou par VEN + AZA?

Le TI est administré pendant une période de traitement limitée et est associée à des toxicités à court terme[49,50]. La QdV s'améliore pendant le traitement (c.-à-d. de la chimiothérapie d'induction à la chimiothérapie de consolidation), quel que soit l'âge[49,50]. La chimiothérapie d'entretien à base d'AZA orale est facile à administrer, pratique tant pour les patients que pour les soignants, réduit le nombre de visites à la clinique ou à l'hôpital et élimine les réactions au site d'injection sans diminuer la QdV liée à la santé des patients atteints de LMA en RC (par rapport au placebo)[16,51].

En revanche, le traitement par VEN + AZA est de longue durée. Il alourdit la charge des soignants et nécessite des soins multidisciplinaires, des visites régulières à l'hôpital ou à la clinique pour les injections d'AZA, ainsi que plusieurs ajustements de la dose et/ou du cycle de VEN pour permettre la récupération hématologique[10]. Les évaluations de la QdV étaient similaires entre le groupe VEN + AZA et le placebo + AZA (p = 0,65). Une tendance à un allongement du délai avant détérioration du score de santé globale a été observée dans le groupe VEN + AZA par rapport au groupe placebo + AZA[10]. Bien entendu, aucune évaluation de la QdV comparant VEN + AZA à un placebo seul n'a été réalisée.

Mise à jour du cas patient 1

La patiente du cas 1 a reçu une chimiothérapie intensive 7 + 3 (soit 100 mg/m^2/j de cytarabine + 60 mg/m^2/j de daunorubicine)[35,52], sans ajout de GO. Son séjour à l'hôpital a été compliqué par une proctocolite, une bactériémie dans le contexte d'une thrombose associée à un cathéter intraveineux dans la veine basilique gauche et le développement d'anticorps antiplaquettaires. Elle a obtenu une RC avec une MRM négative par CFM et par analyse moléculaire, avec des transcrits *NPM1* indétectables après un cycle de chimiothérapie d'induction. Au cours de cette période, les résultats du SNG fait au moment du diagnostic furent disponibles et ont révélé la présence de variants pathogéniques de type A *NPM1* c.860_863dupTCTG p.(Trp288fs) et *TET2* c.4082delG p.(Gly1361fs). Les seuls facteurs défavorables associés à la LMA *NPM1* mutée étaient donc son âge avancé et son taux élevé de globules blancs au moment du diagnostic. Elle a suivi des traitements de consolidation en ambulatoire, et à la fin du traitement, la moelle osseuse (MO) présentait une rémission morphologique continue avec une MRM *NPM1* négative par CFM. La patiente a commencé un traitement d'entretien par AZA orale avec des évaluations en série de la MO afin de surveiller le statut de la MRM.

Quel est le rôle des évaluations en série de la MRM?

Malgré l'obtention d'une MRM *NPM1* négative après le traitement intensif, les patients présentent toujours un risque de rechute allant de 22 % à 40 % à 3 ans[26,53]. Le bénéfice du traitement d'entretien par AZA orale a été observé indépendamment du statut MRM à l'inclusion, avec une amélioration de la SG chez les patients atteignant une MRM négative[36,37]. La patiente a subi des analyses de MO tous les trois mois afin d'évaluer le statut de la MRM *NPM1*[54] car la présence d'une rechute moléculaire résultera en une rechute hématologique en l'absence

d'intervention thérapeutique[53,55]. Elle reçoit un traitement d'entretien à base d'AZA orale depuis 17 mois et présente toujours une MRM *NPM1* négative.

Quelle est la durée du traitement d'entretien par AZA orale?

Il subsiste un manque de données, notamment sur l'utilisation de la MRM, pour aider à prendre des décisions concernant l'arrêt du traitement d'entretien par AZA orale. Dans l'essai Quazar AML-001, un traitement d'entretien par AZA orale a été administré jusqu'à ce que les patients n'en tirent plus aucun bénéfice[16,36]. Après 55,5 mois de suivi, seuls 11 % des patients recevaient encore un traitement d'entretien par AZA orale. Au total, 23 % des patients avaient reçu > 36 cycles de traitement (~ 3 ans) et 14 % avaient reçu > 60 cycles.

Cas patient 2

Un homme de 58 ans ayant des antécédents de lymphome diffus à grandes cellules B traité s'est présenté au service des urgences locales avec une température de 38,6 °C, une toux et une rhinorrhée. Une TDM thoracique a révélé une pneumonie du lobe inférieur gauche. Les hémocultures étaient négatives pour la croissance bactérienne. Les analyses sanguines ont démontré des taux de globules blancs : neutrophiles à 0,8 × 10^9/L; plaquettes à 0,2 × 10^9/L; et de rares blastes circulants à 47 X 10^9/L. L'aspiration et la biopsie de la moelle osseuse ont identifié ~ 22 % de blastes exprimant les antigènes CD13, CD33, CD34, CD117 et HLA-DR. Les analyses cytogénétiques ont révélé : 44,XY,der(1)r(1;?)(p36.?3q32;?),add(5)(p15),add(5)(q13),add(9(q34),-17,-18[8]/46,XY[2]. Les tests moléculaires rapides n'ont détecté aucune mutation de *NPM1* ou de *FLT3*. Les résultats du panel de gènes basé sur le SNG ne seront pas disponibles avant deux semaines. Ces informations concordent avec un diagnostic provisoire de LMA secondaire à un traitement cytotoxique pour une myélodysplasie[21,22], dans l'attente de résultats génétiques supplémentaires. Le patient a reçu des agents antimicrobiens pour traiter la pneumonie. Il ne présentait aucune autre comorbidité et son statut de performance ECOG était de 1.

Quel est le pronostic de ce patient?

Le patient est atteint d'une LMA secondaire à un traitement, avec un caryotype monosomique complexe impliquant une monosomie 17. Une mutation *TP53* est présente chez 20 et 40 % des patients atteints d'une LMA secondaire, chez 70 % des patients présentant un caryotype complexe et chez jusqu'à 67 % des patients présentant une monosomie 17 et/ou une délétion (17p)[14,15,56,57]. Il avait donc de fortes chances d'être porteur d'une mutation *TP53*[22].

Les patients atteints de LMA présentant un caryotype complexe avec ou sans mutation *TP53* sont considérés comme présentant un risque défavorable selon l'ELN 2022, avec une SG médiane de 7 à 10 mois[24,58,59]. Selon la classification des risques génétiques de l'ELN 2024 pour un TNI, un caryotype complexe est considéré comme présentant un risque favorable ou intermédiaire selon l'absence ou la présence de mutations de signalisation, avec une SG médiane > 24 mois (risque favorable) et de 12 et 13 mois (risque intermédiaire)[25,41]. Les mutations *TP53* sont considérées comme un facteur de risque défavorable, avec une SG médiane de 5 à 8 mois[25,41]. Les données du monde réel confirment les résultats médiocres des patients atteints de LMA avec *TP53* muté, avec une SG médiane de 7,3 mois, quel que soit le type de traitement administré (c.-à-d. un TI, un TNI à base de VEN, ou d'AHM en monothérapie)[60]. Le seul traitement à visée potentiellement curative pour les patients atteints de LMA avec mutation *TP53* est une greffe allogénique en rémission complète 1 (RC1)[61-66]. Seuls 16 % des patients sont cependant en mesure de bénéficier d'une allogreffe[61-64].

Une analyse multivariée a démontré une amélioration de la SG chez les patients qui ont subi une greffe en RC1 et qui ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), des mutations simple impact « *single hit* » *TP53* et des caryotypes non complexes[62-64]. On ignore encore si l'intensité du traitement utilisé (TI vs TNI) pour obtenir une RC avant une allogreffe a une incidence sur les résultats des patients atteints d'une LMA avec mutation *TP53*[64,67-69]. On ignore également si la présence d'une MRM avant la greffe est prédictive d'une SG plus courte et d'un risque accru de rechute dans ce groupe de patients[67].

Le patient devrait-il recevoir un TI ou un TNI avec VEN + AZA pour obtenir une RC suivi d'une allogreffe?

Dans cette situation clinique, le TI donne des taux de RC de 28 % à 42 %[57]. Le CPX-351 (daunorubicine et cytarabine liposomale pour injection) est approuvé pour le traitement des adultes nouvellement diagnostiqués avec une LMA secondaire à un traitement (LMA-t) ou une LMA avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM) (**tableau 1**). Le traitement par CPX-351 des patients atteints de LMA avec une cytogénétique défavorable est associé à des taux de RC composite (soit RCc = RC + RCi) de 43,1 % (RC : 34,7 %)[1,2,70,71]. Chez les patients atteints d'une LMA avec mutation *TP53*, le CPX-351 permet d'obtenir un taux de RCc de 29 % avec une durée médiane de rémission de 8,1 mois et une SG médiane de 4,5 mois[1,2,70,71]. Les patients atteints d'une LMA à risque défavorable selon l'ELN 2022 ont moins de chances d'atteindre une MRM négative que ceux atteints d'une LMA à risque favorable ou intermédiaire[72].

Le traitement par VEN + AZA donne des taux de RCc de 70 %, une durée médiane de rémission de 18,4 mois et une SG médiane de 23,4 mois chez les patients atteints de LMA avec des anomalies cytogénétiques de risque défavorable sans mutation *TP53*[73]. En revanche, le taux de CRc n'était que de 41 %, la durée médiane de rémission de 6,5 mois et la survie médiane de 5,2 mois chez les patients présentant un caryotype défavorable et un gène *TP53* muté[73]. L'utilisation du VEN + AHM, plutôt qu'un TI peut réduire les toxicités liées au traitement et retarder les orientations vers une greffe allogénique, tout en augmentant la proportion de patients qui bénéficient d'une greffe[67].

Mise à jour du cas patient 2

Le patient a reçu un traitement par VEN + AZA et a obtenu une RC morphologique après un cycle de traitement. L'échantillon de moelle osseuse envoyé pour l'évaluation de la MRM par CFM était insuffisant. Au cours de cette période, le SNG de la MO au moment au diagnostic a révélé un *TP53* c.659A>G p.(Tyr220Cys) avec une fréquence allélique de 22 %. Une nouvelle évaluation de la MO après le cycle 2 de VEN + AZA a montré une RC continue avec une positivité de la MRM par CFM de 0,17 %. Le patient a reçu deux autres cycles de VEN + AZA avant de recevoir une greffe allogénique provenant d'un donneur non apparenté compatible. La MO avant la greffe présentait une RC continue, avec une analyse de flux de routine montrant moins de 1 % de myéloblastes CD34 positifs. Il est actuellement à quatre mois après la greffe allogénique, sans signe de réactions du GVH.

Conclusion

Le traitement des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée devient de plus en plus nuancé. Le choix du régime thérapeutique dépendra des facteurs liés au patient (notamment l'âge, la présence de comorbidités et la fragilité) et de la biologie de la maladie, tels que les anomalies cytogénétiques, les mutations génétiques et les comutations, ainsi que de la persistance des cellules leucémiques après le traitement (c.-à-d. la MRM). Cela souligne également la nécessité d'obtenir rapidement les résultats des tests génétiques afin de procéder à une stratification précoce des risques, permettant d'orienter les décisions thérapeutiques et le suivi ultérieur de la maladie. Les études randomisées de phase II en cours comparant le traitement intensif au VEN + AZA devraient fournir des informations supplémentaires sur le traitement approprié pour les patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée.

Utilisation hors indication
Cet article traite de l'utilisation du vénétoclax et de l'azacitidine chez les patients candidats à un traitement intensif atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée.

Autrice correspondante

Karen Yee, M.Sc., M.D., FRCPC
Courriel : karen.yee@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

K.W. L.Y. : Soutien à la recherche/Chercheuse principale : F. Hoffmann-La Roche, Geron, Gilead Sciences, Karyopharm, OncoVerity, Shattuck Labs, Treadwell Therapeutics; **Consultation :** Servier; **Honoraires :** AbbVie, Bristol Myers Squibb, TaiHo; **Comité consultatif :** Bristol Myers Squibb

Références

1. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(26):2684-92.
2. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(7):e481-e91.
3. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508-16.
4. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019;104(1):113-9.
5. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014;15(9):986-96.
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.
7. Stone RM, Yin J, Mandrekar SJ, Benner A, Saadati M, Galinsky IA, et al. 10 Year Follow-up of CALGB 10603/Ratify: Midostaurin Versus Placebo Plus Intensive Chemotherapy in Newly Diagnosed *FLT3* Mutant Acute Myeloid Leukemia Patients Aged 18-60 Years. Blood. 2024;144(Supplement 1):218.
8. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Zak P, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with *FLT3*-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10388):1571-83.
9. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617-29.
10. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Dohner H, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2024;99(4):615-24.
11. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020;135(24):2137-45.
12. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy (141/150). Blood Cancer J. 2021;11(10):163.
13. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2022;386(16):1519-31.
14. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. *TP53* alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. Blood. 2012;119(9):2114-21.
15. Fleming S, Tsai XC, Morris R, Hou HA, Wei AH. *TP53* status and impact on AML prognosis within the ELN 2022 risk classification. Blood. 2023;142(23):2029-33.
16. Wei AH, Dohner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 2020;383(26):2526-37.
17. Zeidan AM, Pollyea DA, Borate U, Vasconcelos A, Potluri R, Rotter D, et al. Venetoclax plus azacitidine compared with intensive chemotherapy as induction for patients with acute myeloid leukemia: retrospective analysis of an electronic medical record database in the United States. Ann Hematol. 2023;102(4):749-54.
18. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, Loren AW, Gill SI, Porter DL, et al. Real-world effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2022;6(13):3997-4005.
19. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2021;5(24):5565-73.
20. Diebold K, Mudd T, Jarodiya J, Parks K, Hardee M, Bachiashvili K, et al. Superior survival with intensive chemotherapy, compared to hypomethylating agent + venetoclax, in patients with intermediate/adverse risk acute myeloid leukemia unable to proceed to transplant. Blood. 2024;144(Supplement 1):2900-1.
21. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.
22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28.
23. Falini B, Brunetti L, Sportoletti P, Martelli MP. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. Blood. 2020;136(15):1707-21.
24. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.

25. Dohner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood. 2024;144(21):2169-73.
26. Othman J, Potter N, Ivey A, Tazi Y, Papaemmanuil E, Jovanovic J, et al. Molecular, clinical, and therapeutic determinants of outcome in NPM1-mutated AML. Blood. 2024;144(7):714-28.
27. Zale A, Ambinder AJ, Kaduluri VPS. A retrospective analysis of intensive chemotherapy vs. venetoclax/ hypomethylating agents for patients aged 60-75 with favorable-risk, NPM1-mutated AML. Blood. 2024;144(Supplement 1):450-1.
28. Bewersdorf JP, Shimony S, Shallis RM, Liu Y, Berton G, Schaefer EJ, et al. Intensive induction chemotherapy vs hypomethylating agents in combination with venetoclax in NPM1-mutant AML. Blood Adv. 2024;8(18):4845-55.
29. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11 Suppl 1:S54-9.
30. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361(13):1235-48.
31. Recher C, Rollig C, Berard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, et al. Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. Leukemia. 2022;36(4):913-22.
32. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Blood. 2019;133(8):840-51.
33. Dohner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Kuhn MWM, Schroeder T, et al. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2023;10(7):e495-e509.
34. Borate U, Welkie RL, Huang Y, Swords RT, Traer E, Stein EM, et al. Demographics, characteristics, survival and outcomes in older, untreated, acute myeloid leukemia patients with NPM1 mutations or KMT2A rearrangements from the Beat AML Master Clinical Trial. Blood. 2024;144(Supplement 1):1564.
35. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood. 2015;125(25):3878-85.
36. Wei AH, Dohner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, et al. Long-term survival with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in first remission after chemotherapy: Updated results from the randomized, placebo-controlled, phase 3 QUAZAR AML-001 trial. Am J Hematol. 2023;98(4):E84-E7.
37. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. Blood. 2022;139(14):2145-55.
38. Dohner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F, et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. Blood. 2022;140(15):1674-85.
39. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Early Results From the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase III Study. J Clin Oncol. 2020;38(6):623-32.
40. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Kronke J, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. Blood. 2020;136(26):3041-50.
41. Dohner H, Pratz KW, DiNardo CD, Wei AH, Jonas BA, Pullarkat VA, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naive patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. Blood. 2024;144(21):2211-22.
42. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Recher C, Schuh AC, Thirman MJ, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax and Azacitidine. J Clin Oncol. 2022;40(8):855-65.
43. Heiblig M, Requena GA, Tauveron-Jalenques U, Tavernier E, Cornillon J, Carre M, et al. Measurable residual disease (MRD) determinants, kinetics and its impact on survival in patients treated with azacitidine and venetoclax for acute myeloid leukemia in frontline setting : a multicentric study from French Auraml Group. Blood. 2024;144(Supplement 1):846-7.
44. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. J Clin Oncol. 2013;31(31):3889-97.
45. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(32):4123-31.
46. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, Li J, Yamamoto K, Konopleva M, et al. Postremission cytopenia management in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine in VIALE-A. Am J Hematol. 2022;97(11):E416-E9.
47. Chua CC, Hammond D, Kent A, Tiong IS, Konopleva MY, Pollyea DA, et al. Treatment-free remission after ceasing venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2022;6(13):3879-83.

48. Garciaz S, Dumas PY, Bertoli S, Sallman DA, Decroocq J, Belhabri A, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia patients who responded to venetoclax and azacitidine and stopped treatment. Am J Hematol. 2024;99(10):1870-6.
49. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. J Geriatr Oncol. 2015;6(4):262-71.
50. Timilshina N, Breunis H, Tomlinson GA, Brandwein JM, Buckstein R, Durbano S, et al. Long-term recovery of quality of life and physical function over three years in adult survivors of acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. Leukemia. 2019;33(1):15-25.
51. Roboz GJ, Dohner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, et al. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. Haematologica. 2021;106(12):3240-4.
52. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. Blood. 1991;78(10):2520-6.
53. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. N Engl J Med. 2016;374(5):422-33.
54. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021;138(26):2753-67.
55. Bataller A, Onate G, Diaz-Beya M, Guijarro F, Garrido A, Vives S, et al. Acute myeloid leukemia with NPM1 mutation and favorable European LeukemiaNet category: outcome after preemptive intervention based on measurable residual disease. Br J Haematol. 2020;191(1):52-61.
56. Fenaux P, Jonveaux P, Quiquandon I, Lai JL, Pignon JM, Loucheux-Lefebvre MH, et al. P53 gene mutations in acute myeloid leukemia with 17p monosomy. Blood. 1991;78(7):1652-7.
57. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, et al. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? Blood Cancer J. 2024;14(1):202.
58. Lachowiez CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2023;7(9):1899-909.
59. Sargas C, Ayala R, Larrayoz MJ, Chillon MC, Rodriguez-Arboli E, Bilbao C, et al. Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group. Blood Cancer J. 2023;13(1):77.
60. Daver NG, Iqbal S, Huang J, Renard C, Lin J, Pan Y, et al. Clinical characteristics and overall survival among acute myeloid leukemia patients with TP53 gene mutation or chromosome 17p deletion. Am J Hematol. 2023;98(8):1176-84.
61. Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, Ning J, Franquiz MJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2020;4(22):5681-9.
62. Badar T, Atallah E, Shallis RM, Goldberg AD, Patel A, Abaza Y, et al. Outcomes of TP53-mutated AML with evolving frontline therapies: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival. Am J Hematol. 2022;97(7):E232-E5.
63. Badar T, Shahzad M, Atallah E, Litzow MR, Kharfan-Dabaja MA. Transplant or no transplant for TP53 mutated AML. Oncotarget. 2024;15:674-6.
64. Badar T, Atallah E, Shallis R, Saliba AN, Patel A, Bewersdorf JP, et al. Survival of TP53-mutated acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation after first induction or salvage therapy: results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases (COMMAND). Leukemia. 2023;37(4):799-806.
65. Eissa Y, Remberger, Jamani K, Chen M, Vasudevan Nampoothiri R, Che A, et al. Outocmes of allogeneic stem cell transplantation in TP53-mutated myeloid malignancies: a mulitcenter Canadian study. EBMT annual meeting 2025 2025:A025.
66. Nawas MT, Kosuri S. Utility or futility? A contemporary approach to allogeneic hematopoietic cell transplantation for TP53-mutated MDS/AML. Blood Adv. 2024;8(3):553-61.
67. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2022;139(15):2347-54.
68. Loke J, Labopin M, Craddock C, Cornelissen JJ, Labussiere-Wallet H, Wagner-Drouet EM, et al. Additional cytogenetic features determine outcome in patients allografted for TP53 mutant acute myeloid leukemia. Cancer. 2022;128(15):2922-31.
69. Chan O, Hunter A, Talati C, Sallman DA, Asghari H, Song J, et al. Impact of TP53 gene mutation clearance and conditioning intensity on outcome in MDS or AML patients prior to allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2019;134(Supplement 1):149.
70. Lindsley RC, Gibson CJ, Murdock HM, Stone RM, Cortes JE, Uy GL, et al. Genetic characteristics and outcomes by mutation status in a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2019;134:15.
71. Shimony SO, Murdock H, Keating J, Reilly CR, Tsai HK, Gibson CJ, et al. AML-MR mutations drive the benefit of CPX-351 over 7+3 in the pivotal phase 3 AML trial. Blood. 2024;144(Supplement 1):60-1.
72. Jen WY, Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, Wang SA, Wang W, et al. Impact of measurable residual disease clearance kinetics in patients with AML undergoing intensive chemotherapy. Blood Adv. 2025;9(4):783-92.
73. Pollyea DA, Pratz KW, Wei AH, Pullarkat V, Jonas BA, Recher C, et al. Outcomes in Patients with Poor-Risk Cytogenetics with or without TP53 Mutations Treated with Venetoclax and Azacitidine. Clin Cancer Res. 2022;28(24):5272-9.

À propos des auteurs



Diva Baggio, M.D.

La D^re^ Diva Baggio est une hématologue clinique et formée en pathologie en Australie. Elle est actuellement chercheuse clinique à l'*University College London Hospital*, où ses recherches portent principalement sur les lymphomes rares.

Affiliation de l'autrice : *University College London Hospitals NHS Foundation Trust*, Londres, Royaume-Uni



Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Le professeur Chris Fox est professeur d'hématologie à la Faculté de médecine de l'Université de Nottingham et consultant honoraire en hématologie au *Nottingham University Hospitals NHS Trust*. Ses recherches portent principalement sur les lymphomes agressifs et il préside actuellement le groupe d'étude britannique sur les lymphomes agressifs. Le professeur Fox est directeur médical du réseau UK TAP (programme accéléré de thérapies) chargé des essais cliniques sur les cancers du sang. Il est chercheur principal et membre du comité directeur de plusieurs essais cliniques nationaux et internationaux en phase précoce et avancée. Il a corédigé et révisé des articles dans des revues à fort impact, notamment pour le NEJM, *The Lancet, Lancet Oncology, Lancet Haematology, Journal of Clinical Oncology*, Blood et le BMJ.

Affiliation de l'auteur : École de médecine, Université de Nottingham, Nottingham, Royaume-Uni

doi.org/10.58931/cht.2025.4274

Prise en charge du lymphome primitif du système nerveux central nouvellement diagnostiqué

Diva Baggio, M.D.
Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.

Introduction

Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés dans la prise en charge clinique des patients nouvellement diagnostiqués avec un lymphome à grandes cellules B (LGCB) primitif du système nerveux central (SNC), ci-après dénommé le lymphome primitif du SNC (LPSNC). Les données issues de plusieurs essais cliniques ont démontré un potentiel de rémission à long terme chez une partie des patients, en particulier ceux admissibles à des approches de chimiothérapie intensive avec plusieurs agents[1-3]. Les schémas d'induction à base de méthotrexate à haute dose (MTX-HD) restent le standard de soins à l'échelle mondiale pour les patients jeunes et âgés nouvellement diagnostiqués avec un LPSNC. Le schéma thérapeutique d'induction optimal reste incertain, car malgré des données issues d'essais cliniques démontrant l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques (différents en termes de chimiothérapies associées, de toxicités hématologiques et de densité de dose de MTX), il existe peu d'essais comparatifs randomisées.

Le traitement de consolidation est essentiel pour la survie des patients atteints de LPSNC. L'autogreffe de cellules souches à base de thiotépa (AGCS-TT) a été largement adoptée comme traitement de consolidation de choix pour les patients âgés de ≤ 70 ans. Il est toutefois de plus en plus reconnu que les patients âgés de > 70 ans, sélectionnés de manière appropriée, peuvent également bénéficier d'une consolidation par une AGCS-TT[4,5]. Par conséquent, on observe une baisse des taux de radiothérapie pancrânienne totale (RPT) en raison du risque important de neurotoxicité, en particulier chez les patients âgés de ≥ 60 ans.

Cette revue résumera la prise en charge clinique actuelle des patients nouvellement diagnostiqués avec un LPSNC. Nous nous concentrerons sur les considérations diagnostiques clés, le paysage thérapeutique de première intention fondé sur des preuves et les conseils pratiques pour la sélection et l'administration des traitements. Nous aborderons également des situations spécifiques, notamment le LPSNC associé au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'atteinte vitréorétinienne dans le contexte du LPSNC.

Diagnostic et stadification

Le LPSNC, défini comme un lymphome à grandes cellules B (LGCB) provenant du parenchyme du cerveau, de la moelle épinière ou des leptoméninges, représente jusqu'à 4 % de tous les cancers du cerveau[6]. Les patients chez lesquels on soupçonne un LPSNC doivent subir une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec contraste du cerveau entier, qui révèle généralement des lésions parenchymateuses solitaires (65 %) ou multifocales (35 %), rehaussées par le gadolinium. Une atteinte leptoméningée exclusive est rare. Il est recommandé de faire examiner rapidement les images par un expert en neuroradiologie. Tout doit être mis en œuvre pour éviter l'utilisation de corticostéroïdes avant la biopsie en raison du risque accru d'obtenir un échantillon non diagnostique[7]. La résection chirurgicale n'améliore pas les résultats, c'est pourquoi il est recommandé de recourir à des approches stéréotaxiques moins invasives guidées par imagerie[6]. La confirmation du diagnostic doit passer par l'examen du tissu tumoral par un hématopathologiste spécialisé. Les résultats histopathologiques typiques sont un phénotype de LGCB sans centre germinatif. Un CD10 négatif et un virus d'Epstein-Barr (VEB)-positif sont rares et doivent inciter à envisager respectivement un lymphome systémique et un lymphome associé

à une immunodéficience[8]. Une minorité de cas sont diagnostiqués sur la base d'une cytologie confirmée par cytométrie en flux du liquide cérébrospinal (LCS)[7].

Tous les patients doivent subir une tomodensitométrie (TDM) corporelle ou une tomographie par émission de positons (TEP)/TDM afin d'exclure un lymphome systémique. Une IRM de la colonne vertébrale est indiquée chez les patients présentant des symptômes ou des signes cliniques pertinents. La biopsie médullaire (BM) n'est pas systématiquement recommandée chez les patients présentant un profil normal d'absorption systémique du fluorodésoxyglucose (FDG) à la TEP/TDM[6]. La BM peut également être envisagée si le contexte clinique suggère la possibilité d'un lymphome indolent sous-jacent (présence d'une paraprotéine, de cytopénies ou d'une maladie CD10 -positive, par exemple). Il est de bonne pratique de demander également une échographie testiculaire, compte tenu de la sensibilité incertaine de la TEP/TDM pour exclure une maladie testiculaire.

Un examen ophtalmologique approfondi est recommandé pour tous les patients afin d'exclure un lymphome vitréorétinien (LVR), présent dans jusqu'à 15 % des LPSNC et qui est souvent asymptomatique[9]. Dans le cas d'un LPSNC confirmé par biopsie, un prélèvement vitréen ou une vitrectomie ne sont pas nécessaires pour confirmer le lymphome oculaire.

Dans la mesure du possible, les prélèvements de liquide cérébrospinal doivent être analysés pour déterminer le nombre de cellules, les taux de protéines, la cytologie et la cytométrie en flux. Les anomalies du LCS sont de mauvais pronostic et si l'atteinte du LCS est confirmée par cytologie/cytométrie en flux, un nouveau prélèvement est nécessaire pour évaluer la réponse.

Traitement du LPSNC nouvellement diagnostiqué

Considérations générales

Les traitements à base de rituximab et de MTX-HD constituent le standard de soins pour induire une rémission et peuvent être administrés à la majorité des patients, y compris ceux âgés de ≥ 60 ans[1,10,11]. Les traitements à base de MTX-HD nécessitent des soins de soutien spécifiques afin d'atténuer les effets toxiques graves et sont mieux administrés dans des centres spécialisés pour le lymphome. Le MTX-HD doit être administré en perfusion de courte durée (sur 2 à 4 heures) à une dose de ≥ 3 g/m^2 afin d'optimiser son passage à travers la barrière hématoencéphalique (BHE).

Le MTX-HD peut généralement être administré à pleine dose si la clairance de la créatinine est de ≥ 50 mL/min. Un ajustement de la dose ou un traitement alternatif doit être envisagé si la clairance de la créatinine est inférieure ou s'il existe d'autres facteurs de risque de toxicité du MTX[12].

La décision thérapeutique peut être initialement fondée sur l'aptitude potentielle du patient à recevoir une AGCS-TT (**figure 1**). Il s'agit d'un jugement clinique basé sur une combinaison de facteurs tels que l'âge, la fonction organique, les comorbidités et l'indice de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (IP ECOG) (tenant compte à la fois de l'indice de performance prémorbide et de l'indice de performance lié au lymphome). Pour les patients qui sont des candidats incertains à l'AGCS-TT au moment du diagnostic initial, une réévaluation dynamique doit être effectuée au cours de la phase précoce de l'induction de la rémission. Le **tableau 1** résume les résultats des principaux essais cliniques sur lesquels reposent les approches actuelles de traitement[13].

Patients jeunes admissibles à un traitement intensif

Un traitement intensif d'induction de la rémission en vue d'une AGCS-TT à pleine dose doit être envisagé chez les patients aptes âgés de moins de 70 ans. Dans cette population, des essais cliniques ont démontré une amélioration de la survie sans événement, de la qualité de vie et des résultats neurocognitifs avec l'AGCS-TT par rapport à la consolidation par radiothérapie pancrânienne totale[1,2], ainsi qu'une amélioration de la survie globale (SG) avec l'autogreffe par rapport à la consolidation par chimiothérapie conventionnelle[14].

Divers schémas thérapeutiques d'induction, axés sur le rituximab et le MTX-HD, se sont révélés efficaces dans le cadre de vastes essais prospectifs. L'approche privilégiée dans de nombreux pays consiste en quatre cycles de MATRix (MTX-HD, cytarabine à haute dose [AraC-HD], thiotépa et rituximab), suivis d'une consolidation par BCNU/AGCS-TT, et ce, d'après l'essai randomisé IELSG321. Il est important de

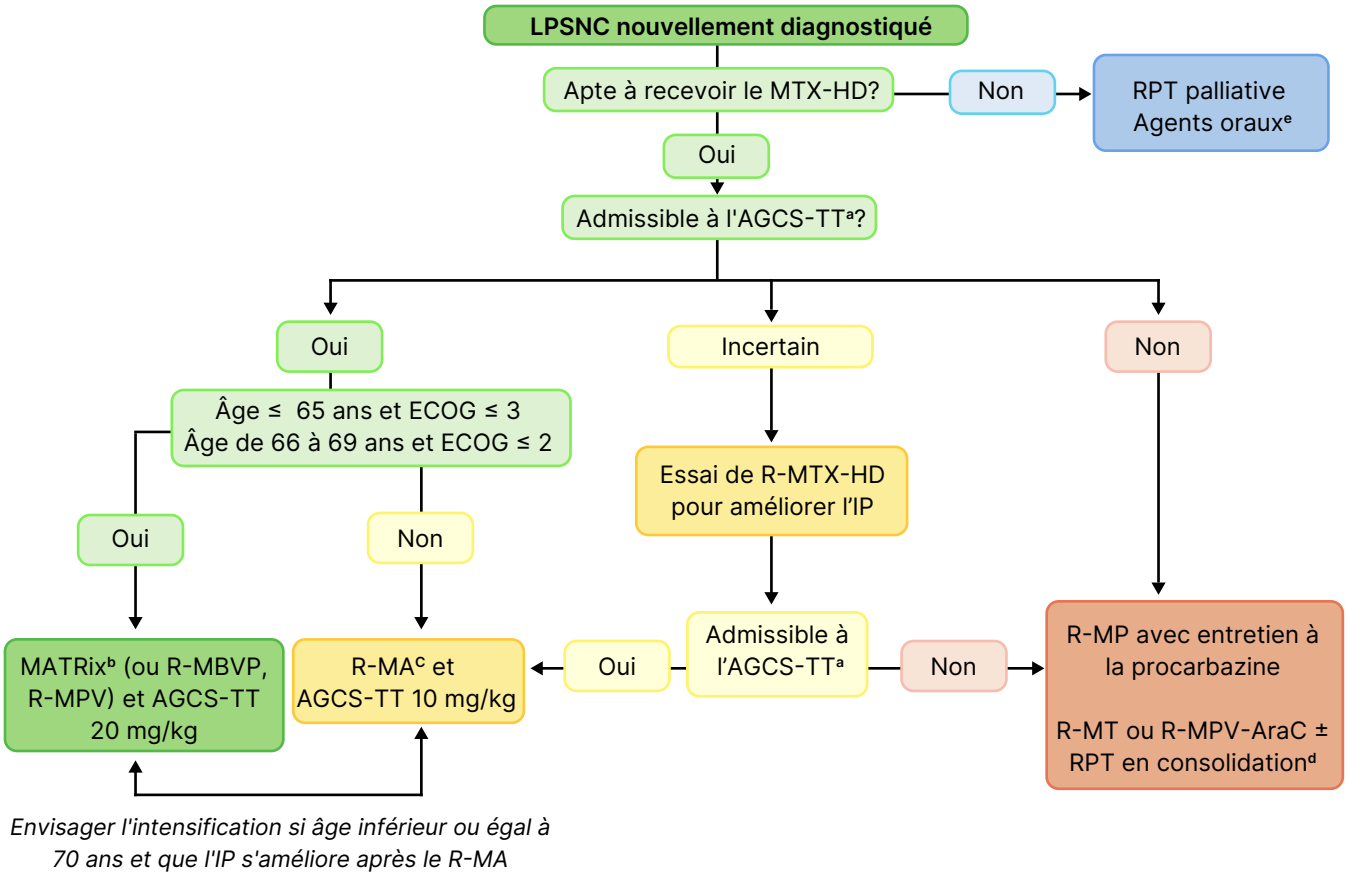


Figure 1. Algorithme de traitement suggéré pour le LPSNC nouvellement diagnostiqué**;** *avec l'aimable autorisation de Diva Baggio, M.D. et Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.*

[a]Une réévaluation dynamique de l'aptitude à la transplantation doit être effectuée à chaque examen clinique
[b]MATRix est préférable en raison des données randomisées
[c]Envisager une réduction empirique de la dose à deux ou trois (plutôt que quatre) doses de cytarabine par cycle, et augmenter le nombre total de cycles à 3-4, en particulier pour les patients dont l'aptitude à l'AGCS-TT est incertaine
[d]Le bénéfice de SSP avec la RPT doit être équilibré avec le risque de neurotoxicité possible et l'impact sur la qualité de vie
[e]Les options comprennent le témozolomide palliatif, la lénalidomide ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

Abréviations : AGCS-TT : autogreffe de cellules souches thiotépa; **IP :** indice de performance, **MTX-HD :** méthotrexate haute dose; MATRix méthotrexate, cytarabine, thiotépa, rituximab; **R-MBVP :** rituximab, méthotrexate, **BCNU :** étoposide, prednisolone; **R-MPV(-AraC) :** rituximab, méthotrexate, procarbazine, cytarabine; **R-MA :** rituximab, méthotrexate, cytarabine; **R-MP :** rituximab, méthotrexate, procarbazine; **R-MT :** rituximab, méthotrexate, témozolomide; **RPT :** radiothérapie pancrânienne totale.

noter que les données du monde réel suggèrent que l'approche IELSG32 ne devrait être envisagée que pour les patients qui auraient été admissibles à l'essai (âgés de ≤ 65 ans et un IP ECOG ≤ 3 ou âgé de 66 à 70 ans avec un IP ECOG ≤ 2). Dans une étude européenne et du Royaume-Uni menée en contexte réel de soins, les patients dont l'âge ou le score à IP ECOG ne répondait pas aux critères d'admissibilité à l'IELSG32, ont présenté un taux d'admission en unité de soins intensifs au cours du premier cycle de 11 %, contre 5 % pour les patients admissibles selon les critères IELSG32. La mortalité globale liée au traitement (MLT) associé au MATRix était de 6 %[15]. L'expérience

institutionnelle en matière de soins de soutien requis et de toxicités attendues avec le MATRix, y compris les réductions de dose, est susceptible d'améliorer les résultats. Une réduction de 25 % de la dose de cytarabine (c.-à-d. l'omission d'une dose) doit être envisagée s'il y a eu présence de neutropénie fébrile lors du cycle précédent[16].

L'AGCS-TT est généralement envisagée pour les patients atteints d'une maladie non progressive (rémission complète [RC], rémission partielle [RP] ou maladie stable [MS]); bien qu'elle soit également envisageable dans le cas d'une maladie progressive (MP), mais pour ces derniers, les résultats de survie moins bons[2]. Une approche alternative raisonnable pour les patients atteints de MP consiste à utiliser un régime de chimiothérapie sans résistance croisée (p. ex., le RICE [rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide] ou le TIER [thiotépa, ifosfamide, étoposide, rituximab])[16,17] ou une radiothérapie pancrânienne totale, afin d'améliorer le statut de la réponse avant l'AGCS. Une dose complète de thiotépa (20 mg/kg) est généralement recommandée chez les patients jeunes et ayant un bon état de santé global (*fit*). Bien que des données rétrospectives montrent que 10 mg/kg de thiotépa (AGCS-TT10) peuvent donner des résultats équivalents à ceux obtenus avec 20 mg/kg[18], une dose également justifiée par des études prospectives chez des patients âgés de ≥ 65 ans[4], il n'existe pas d'études prospectives chez des patients plus jeunes. Le BEAM (BCNU, étoposide, cytarabine, melphalan) et les autres traitements ne contenant pas de TT ne sont pas recommandés en raison de leur faible efficacité dans le lymphome du SNC[19].

Patients âgés admissibles à un traitement intensif

Les patients âgés ayant un bon état de santé global admissibles à l'AGCS-TT10 peuvent être aussi envisagés pour le paradigme de traitement MARTA[4]. Cette étude de phase II à bras unique menée auprès de patients âgés de ≥ 65 ans a démontré la faisabilité de l'AGCS-TT10 en tant que consolidation pour les patients en RC/RP/MS après deux cycles de R-MA (rituximab, MTX-HD, AraC-HD). Un conditionnement par rituximab/busulfan/thiotépa (plutôt que BCNU/TT) a été utilisé sur la base d'une étude pilote démontrant sa tolérance chez les patients âgés[20]. La SSP médiane était de 41,1 mois (contre 3,1 mois chez les 15 patients qui n'ont pas bénéficié de l'AGCS), avec une mortalité cumulative non liée à la rechute de 14 % à 3 ans dans une analyse per protocole.

Dans le cadre de l'approche MARTA, seules deux doses de MTX-HD sont administrées, mais celles-ci sont accompagnées de doses intensives d'AraC (quatre doses de 2 g/m^2 par cycle), ce qui explique les toxicités observées. Un tiers des patients ont présenté des infections de grade ≥ 3, dont 2 (4 %) décès dus à une infection et un taux total de mortalité non liée à la maladie de 9 % pendant la phase d'induction. Si la capacité physique du patient à suivre l'approche MARTA n'est pas claire, une approche raisonnable consiste à administrer un cycle initial de R-MTX-HD afin d'améliorer l'IP ECOG et de permettre éventuellement une intensification avec le régime R-MA pour les cycles suivants. Ce concept est similaire à celui de l'essai OptiMATe qui est en cours de recrutement pour les patients âgés de ≤ 70 ans[21]. Pour les cas « limites », notre pratique consiste à réduire préventivement la cytarabine à 2 ou 3 doses par cycle tout en augmentant le nombre de cycles administrés à 3 ou 4. On ne sait pas encore si cette approche empirique conférera un niveau d'efficacité similaire à celui du protocole MARTA original.

Patients non aptes à recevoir l'AGCS-TT

Pour les patients jugés inadmissibles à la consolidation par l'AGCS-TT, des traitements moins intensifs à base de MTX-HD sont généralement utilisés pour induire la rémission. Les approches de consolidation comprennent un traitement « d'entretien », une surveillance seule (pour les patients en RC) ou une radiothérapie pancrânienne totale chez des patients soigneusement sélectionnés, après une prise de décision partagée concernant les risques et les avantages.

L'étude de phase II à bras unique PRIMAIN a évalué l'efficacité, chez des patients âgés de ≥ 65 ans, de trois cycles de R-MP (rituximab, MTX-HD, procarbazine) suivi de 6 cycles d'entretien par procarbazine orale (100 mg pendant 5 jours toutes les 4 semaines; voir **tableau 1**)[22]. Le patient le plus âgé inclus dans l'étude PRIMAIN était âgé de 85 ans, mais l'âge médian était de 73 ans. La SG à 2 ans était de 48 %, avec une SG médiane de 22,6 mois. La mortalité liée au traitement était de 2/38 (5 %) parmi les patients traités par R-MP. Une version antérieure du protocole, qui comprenait un quatrième médicament, la lomustine (R-MPL), conférait un taux de mortalité lié au traitement

Étude	*N*	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
IELSG32 (Phase 2 randomisée; 2 randomisations) *NCT01011920*	219	Âgé de 18 à 70 ans Score ECOG ≤ 3 si ≤ 65 ans Score ECOG ≤ 2 si 66 à 70 ans	4 cycles, randomisation 1:1:1 à l'un des suivants : **Groupe A :** MA **Groupe B :** R-MA **Groupe C :** MATRix	Patients en RC/RP randomisés 1:1 (post induction) à l'un des suivants : **Groupe D :** RPT (36Gy si en RC; +9Gy de plus si en RP) **Groupe E :** BCNU/AGCS-TT	Taux de RC après 4 cycles de MATRix : 49 % (statistiquement supérieur aux autres groupes)	SSP et SG à 7 ans statistiquement supérieures (52 %, IC à 95 % : 47 à 57) et (56 %, IC à 95 % : 52 à 60) observées pour l'induction avec MATRix Aucune différence significative de SSP et de SG observée pour la RPT et l'AGCS; la QdV et les évaluations neurocognitives étaient statistiquement supérieures avec l'AGCS.	Patients traités avec MATRix (incluant le décès au cours de l'induction ou la consolidation) : 4 % Post AGCS (tous les schémas d'induction; *per protocole*) : 5 %
PRECIS (Phase II randomisée) *NCT00863460*	140	Âgé de 18 à 60 ans Tout ECOG	2 cycles de R-MBVP suivis par 2 cycles de R-AraC (AraC 3 g/m^2/jour pour 2 jours par cycle; rituximab 375 mg/m^2 1 fois par cycle)	Patients randomisés 1:1 (avant l'induction) à l'un des suivants, et ont poursuivi indépendamment de la réponse après l'induction : **Groupe A :** RPT (40Gy) **Groupe B :** Bu/Cy/AGCS-TT	Taux de RC/RCnc après l'induction R-MBVP/R-AraC : 43 %	SSE à 8 ans statistiquement supérieure avec l'AGCS (67 %, IC à 95 % : 55 à 83) vs la RPT (39 %, IC à 95 % : 27 à 57) Aucune différence significative de SG observée	Post AGCS (*per protocole*) : 11 %
IELSG43 "MATRix" (Phase III randomisée) *NCT02531841* *Présenté en abrégé*	346	Âgé de 18 à 70 ans Tout ECOG si ≤ 65 ans Score ECOG ≤ 2 si 66 à 70 ans	4 cycles de MATRix	Patients en RC/RP randomisés 1:1 (post induction) à l'un des suivants : **Groupe A :** 2 cycles de R-DeVIC **Groupe B :** BCNU/AGCS-TT	Taux de RC après 4 cycles de MATRix : 27 %	Malgré des taux de RC similaires après consolidation avec R-DeVIC et l'AGCS, des résultats statistiquement supérieurs à 3 ans ont été observés après la greffe en termes de SSP (79 %, IC à 95 % : 71 à 86) et de SG (86 %, IC à 95 % : 78 à 91).	Au cours de l'induction : 4 % Post AGCS (*per protocole*) : 4 %

Étude	*N*	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
RTOG 1114 (Phase II randomisée) *NCT01399372* *Présenté en abrégé*	87	Âgé de ≥ 18 ans KPS ≥ 50 (ou 30 à 50 si attribué au lymphome)	4 cycles de R-MPV (vincristine omise aux cycles 3 et 4)	Patients randomisés 1:1 (avant l'induction) \à l'un des suivants : **Groupe A (chimiothérapie seule) :** 2 cycles d'AraC (3 g/m^2/jour, 2 jours par cycle) **Groupe B (chimioradiothérapie) :** dose réduite de RPT (dose totale de 23,4Gy), suivie de 2 cycles d'AraC à la dose ci-dessus *Patients en RC/RP/MS poursuivent à la dose réduite de RPT; ceux avec une MP quittaient l'étude*	Non rapporté	SSP statistiquement supérieure à 2 ans pour la chimioradiothérapie (78 %) vs la chimiothérapie seule (54 %)	Un décès signalé dû à une septicémie dans le groupe chimiothérapie
MARTA (Phase II, groupe unique) *DRKS00011932*	51	Âgé de ≥ 65 ans ECOG ≤ 2 (ou ≤ 3 si attribuable au lymphome) Admissible à l'AGCS	2 cycles de R-MA	Patients en RC/RP/MS ont poursuivi avec le R/Bu/AGCS-TT	RC/RCnc chez 12 % RP chez 71 % AGCS chez 36 patients (71 %)	SSP à 1 an de 59 % (IC à 95 % : 44 à 71 %)	MNLR au cours de l'induction (per protocole) : 9 % MNLR après l'AGCS (per protocole) : 5 %
PRIMAIN (Phase II, groupe unique) *NCT00989352*	107	Âgé de ≥ 65 ans Tout ECOG	3 cycles de R-MP(L) (lomustine administrée à n = 69; retirée par la suite pour les patients subséquents n = 38, en raison de MLT)	Aucune consolidation Un traitement d'entretien avec 6 cycles de procarbazine à 100 mg pour 5 jours, répété tous les 28 jours	Taux de RC avec R-MP : 32 %	Les SSP et SG à 2 ans pour l'ensemble étaient similaires avec R-MP et R-MPL SSP à 2 ans avec R-MP : 35 % (IC à 95 % : 19 à 50) SG à 2 ans avec R-MP : 48 % (IC à 95 % : 30 à 65)	R-MPL : 10 % R-MP après modification au protocole : 5 %

Étude	*N*	Critères d'inclusion	Induction	Consolidation	Taux de RC post-induction	SSP/SG	Taux MLT
ANOCEF-GOELAMS (Phase II randomisée) *NCT00503594*	95	Âgé de ≥ 60 ans KPS ≥ 40	Patients randomisés 1:1 à l'un des suivants : **Groupe A :** 3 cycles de MT **Groupe B :** 2 cycles de MPV et 1 cycle d'AraC (3 g/m2/jour, pour 2 jours)	Aucune consolidation	Des taux de RC/RCnc numériquement supérieurs avec MPV-AraC (62 %) vs MT (45 %)	Une SG à 2 ans numériquement supérieure, non significative, pour MPV-AraC ((58 %, IC à 95 % : 43 à 72 %) vs MT (39 %, IC à 95 % : 26 à 53)	MT : 10 % MPV-AraC : 6 %

Tableau 1. Essais cliniques sélectionnés dans le LPSNC nouvellement diagnostiqué[1,2,4,13,21-23]; *avec l'aimable autorisation de Diva Baggio, M.D. et Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.*

Posologie de la chimiothérapie pour certains traitements d'induction :
(R-)MA (IELSG32, MARTA) : méthotrexate 3,5 g/m^2; cytarabine 2 g/m^2 (4 doses par cycle) ± rituximab 375 mg/m^2 (2 doses par cycle)
MATRix (IELSG32, IELSG43) : méthotrexate 3,5 g/m^2; cytarabine 2 g/m^2 (4 doses par cycle); thiotépa 30 g/m^2; rituximab 375 mg/m^2 (2 doses par cycle)
R-MBVP (PRECIS) : rituximab 375 mg/m^2; méthotrexate 3 g/m^2 (2 doses par cycle); étoposide 100 mg/m^2; BCNU 100 mg/m^2; prednisolone 60 mg/m^2/jour pour 5 jours
R-MPV (RTOG 1114) : rituximab 500 mg/m^2 (2 doses par cycle); méthotrexate 3,5 g/m^2 (2 doses par cycle); vincristine 1,4 mg/m^2 (dose maximale à 2,4 mg, 2 doses par cycle; administrée aux cycles 1 et 2 seulement); procarbazine 100 mg/m^2/jour pour 7 jours
R-MP(L) (PRIMAIN) : rituximab 375 mg/m^2; méthotrexate 3 g/m^2 (3 doses par cycle); procarbazine 60 mg/m^2/jour pour 7 jours; ± lomustine 110 mg/m^2 pour 1 dose
MT (ANOCEF-GOELAMS) : méthotrexate 3,5 g/m^2 (2 doses par cycle); témozolomide 150 mg/m^2/jour pour 5 jour au cycle 1 et pour 10 jours aux cycles 2 et 3
MPV (ANOCEF-GOELAMS) : méthotrexate 3,5 g/m^2 (2 doses par cycle); vincristine 1,4 mg/m^2 (dose maximale à 2,8 mg, 2 doses par cycle); procarbazine 100 mg/m^2/jour pour 7 jours.

Posologie de la chimiothérapie pour certains traitements de conditionnement et de consolidation :
R-DeVIC (IELSG43) : rituximab 375 mg/m^2 ; dexaméthasone 40 mg (3 doses par cycle); étoposide 100 mg/m^2 (3 doses par cycle), ifosfamide 1500 mg/m^2 (3 doses par cycle; carboplatine 300 mg/m^2
BCNU/TT conditionnement (IELSG32, IELSG43) : BCNU 400 mg/m^2; thiotépa 20 mg/kg divisé en 4 doses sur 2 jours
Bu/Cy/TT conditionnement (PRECIS) : thiotépa 250 mg/m^2/jour pour 3 jours; busulfan 8 mg/kg; cyclophosphamide 120 mg/kg divisée en 2 doses sur 2 jours
R/Bu/TT conditionnement (MARTA) : rituximab 375 mg/m^2; busulfan 6,4 mg/kg divisé en 2 doses sur 2 jours; thiotépa 10 mg/kg divisé en 2 doses sur 2 jours

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches; **MLT :** mortalité liée au traitement; **MNLR :** mortalité non liée à la rechute; **RC :** réponse complète; **RCnc :** réponse complète non confirmée; **RP :** réponse partielle; **RPT :** radiothérapie pancrânienne totale; **SG :** survie globale; **SSE :** survie sans événement; **SSP :** survie sans progression.

beaucoup plus élevé de 7/69 (10 %) et son utilisation n'est donc pas recommandée.

Le (R-)MPV-AraC (rituximab, MTX-HD, procarbazine, vincristine, AraC-HD) représente un autre traitement d'induction fréquent. L'étude randomisée de phase II ANOCEF-GOELAMS, menée auprès de patients âgés de ≥ 65 ans, a comparé deux schémas thérapeutiques d'induction de la rémission, soit le MPV-AraC, soit le MT (méthotrexate, témozolomide), sans traitement d'entretien ni de consolidation[23]. La SG des patients traités par MPV-AraC était numériquement plus élevée, mais sans signification statistique (SG à 2 ans de 58 % pour MPV-AraC contre 39 % pour MT, respectivement), et sans différence en termes de toxicité de grade 3 ou 4.

L'étude RTOG 1114 était une étude randomisée comparant quatre cycles de R-MPV-AraC sans consolidation à R-MPV-AraC, suivis d'une consolidation par radiothérapie pancrânienne totale à dose réduite (24,3 Gy). L'âge médian était de 63 ans (plage : 21 à 84 ans). Les données primaires de l'étude n'ont pas encore été publiées sous forme de manuscrit complet, bien qu'une SSP supérieure à 2 ans en faveur du groupe chimiothérapie-radiothérapie ait été présentée sous forme d'abrégé (78 % contre 54 %; RRI : 0,51, p = 0,015)[24]. Compte tenu des préoccupations liées à la neurotoxicité associée à l'association MTX-HD et radiothérapie, cette approche ne doit être envisagée qu'après une discussion approfondie. Les résultats finaux de l'étude (y compris les évaluations formelles des fonctions cognitives et de la qualité de vie) de la RTOG 1114 permettront d'éclairer davantage la prise de décision.

Patients non aptes à recevoir le MTX-HD

Une minorité de patients ne sont pas aptes à recevoir un traitement par MTX-HD11. Les options pour ces patients comprennent la radiothérapie palliative du cerveau entier, la chimiothérapie palliative par voie orale (le témozolomide, par exemple) ou les meilleurs soins de soutien. Les données issues d'études sur la lénalidomide ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans les cas réfractaires/récidivants peuvent justifier une utilisation de ces agents en première intention. Ils peuvent être utilisés hors indication dans le cadre d'un programme d'accès pour les patients, si cela est possible.

LPSNC chez les personnes vivant avec le VIH

Le LPSNC associé au VIH survient généralement dans un contexte de lymphopénie CD4+ sévère. Les cellules tumorales sont invariablement positives à l'hybridation *in situ* (ISH) de la région codante d'Epstein-Barr (EBER)[8,25]. Chez les patients présentant une lymphopénie CD4+, le traitement recommandé consiste en six perfusions de R-MTX-HD, associées à une thérapie antirétrovirale (TAR). Avec cette approche, la survie globale à 5 ans était de 67 % dans une étude prospective[25]. Les traitements plus intensifs du LPSNC ne sont généralement pas appropriés dans ce contexte, compte tenu des risques de toxicité et de l'effet thérapeutique supplémentaire de la reconstitution immunitaire associée à la TAR. Parfois, des patients dont le VIH est bien contrôlé, sans lymphopénie CD4+ et qui reçoivent un diagnostic de LPSNC négatif pour l'EBV, pourront suivre les mêmes traitements que ceux destinés aux personnes immunocompétentes.

Atteinte vitréorétinienne concomitante dans le LPSNC

Le lymphome vitréorétinien est rare et il n'existe pas de données probantes de bonne qualité pour orienter le traitement. Les agents systémiques utilisés dans le LPSNC ont une activité vitréorétinienne et, en cas de LVR concomitant, un paradigme thérapeutique similaire peut être appliqué. Les injections intravitréennes de chimiothérapie ne sont pas systématiquement recommandées, mais peuvent jouer un rôle chez les patients fragiles qui ne tolèrent pas le MTX-HD. La réponse dans le compartiment oculaire doit être évaluée à l'aide d'examens séquentiels à la lampe à fente, en plus de l'imagerie cérébrale. Une radiothérapie oculaire de consolidation peut être envisagée, la décision et la dose étant déterminées en fonction de la réponse à la fin du traitement[6,9].

Évaluation de la réponse et surveillance

L'évaluation de la réponse est généralement basée sur le consensus de l'*International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group* (IPCG)[26], initialement publié en 2005, à des fins de référence et de cohérence dans les essais cliniques. Avec les paradigmes modernes de traitement du LPSNC, il est recommandé d'évaluer

la réponse tous les deux cycles, avant et après la consolidation (après un à deux mois)[16].

Le rôle de l'IRM de surveillance après la fin du traitement est moins clair. Les lignes directrices de l'IPCG recommandent une surveillance tous les trois mois pendant deux ans, suivie de tous les six mois pendant trois ans, et d'une fois par an pendant au moins cinq ans. La surveillance clinique, qui comprend l'éducation thérapeutique des patients, à ces moments plus tardifs de la maladie, peut être suffisante dans la pratique courante[26]. Cependant, la surveillance par IRM peut être particulièrement importante chez les patients présentant des anomalies résiduelles à l'IRM à la fin du traitement. La fonction neurocognitive s'améliore généralement avec la réponse à la maladie, bien qu'elle soit souvent en retard par rapport aux résultats radiologiques. Une neurotoxicité tardive est toutefois observée à la suite d'un traitement par MTX-HD et, plus fréquemment, à la suite d'une radiothérapie[2]. Dans la mesure du possible, tous les patients devraient être orientés vers une évaluation neuropsychologique formelle dans le cadre d'une approche globale dans la survie des patients.

Conclusion

Le paradigme thérapeutique moderne du LPSNC privilégie la chimiothérapie à base de R-MTX-HD pour induire la rémission, associée à d'autres agents actifs sur le SNC en fonction de l'état physique du patient et de l'expérience institutionnelle. Le traitement de consolidation est essentiel pour la survie des patients atteints de LPSNC et une AGCS-TT doit être envisagée chez tous les patients admissibles. Avec cette approche, on observe des rémissions à long terme chez plus de la moitié des patients qui subissent l'AGCS-TT. Parmi tous les patients diagnostiqués avec un LPSNC, une majorité connaîtra une rechute, et la plupart d'entre eux décèderont des suites de leur maladie. Cela met clairement en évidence un besoin non satisfait dans le domaine de ce lymphome, malgré les progrès thérapeutiques récents. Les essais en cours visent principalement à améliorer l'innocuité et l'efficacité des traitements de première intention. Un nouveau changement de paradigme nécessitera cependant une amélioration du pronostic ainsi que des mesures plus sensibles et spécifiques de l'activité de la maladie, ce qui fait actuellement l'objet de recherches actives. Il est également nécessaire de mettre davantage l'accent sur les fonctions neurocognitives et la survie, qui devraient être intégrées comme critères d'évaluation clés dans les essais prospectifs.

Auteur correspondant

Chris P. Fox, MBChB, FRCP, FRCPath Ph.D.
Courriel : christopher.fox@nottingham.ac.uk

Divulgations des liens financiers

D.B.: Aucune déclaration.
C.P.F. : Aucune déclaration.

Références

1. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1870–8.
2. Houillier C, Dureau S, Taillandier L, Houot R, Chinot O, Moluçon-Chabrot C, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study. J Clin Oncol. 2022 Nov 10;40(32):3692–8.
3. Batchelor TT, Giri S, Ruppert AS, Geyer SM, Smith SE, Mohile N, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative consolidation for primary central nervous system lymphoma: results of Alliance 51101. Blood Adv. 2024 Jun 25;8(12):3189–99.
4. Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A, Mathas S, Braulke F, Egerer G, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2024 Mar;11(3):e196–205.
5. Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2017 Aug;52(8):1113–9.
6. Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, Dietrich J, Grommes C, Hoang-Xuan K, et al. Primary central nervous system lymphoma. Nat Rev Dis Primer. 2023 Jun 15;9(1):29.
7. Tosefsky K, Rebchuk AD, Martin KC, Chen DW, Yip S, Makarenko S. Preoperative Corticosteroids Reduce Diagnostic Accuracy of Stereotactic Biopsies in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurgery. 2024 Oct;95(4):740–50.

8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet] [Internet]. 5 th ed.; vol. 11. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited 2024 Mar 27]. (WHO classification of tumours series). Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63
9. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. Blood. 2021 Oct 28;138(17):1519–34.
10. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, Bakunina K, Bromberg JEC, Cwynarski K, et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma—A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol. 2019 Dec;37(5):548–57.
11. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A, Kassam S, Horan M, Rafferty M, et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. Br J Haematol. 2020 Aug;190(3):394–404.
12. Giraud EL, De Lijster B, Krens SD, Desar IME, Boerrigter E, Van Erp NP. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment: an update. Lancet Oncol. 2023 Jun;24(6):e229.
13. Wendler J, Lewis RI, Kutilina A, Knott M, Isbell LK, Valk E, et al. Pre-phase treatment with rituximab and high-dose methotrexate to re-evaluate eligibility for intensive induction treatment of frail patients with central nervous system lymphoma. Haematologica [Internet]. 2025 Jan 23 [cited 2025 Aug 21]; Available from: https://haematologica.org/article/view/11907
14. Illerhaus G, Ferreri AJM, Binder M, Borchmann P, Hasenkamp J, Stilgenbauer S, et al. Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). Blood. 2022 Dec 6;140(Supplement 2):LBA-3.
15. Schorb E, Fox CP, Kasenda B, Linton K, Martinez-Calle N, Calimeri T, et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. Br J Haematol. 2020 Jun;189(5):879–87.
16. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2019 Feb;184(3):348–63.
17. Fox CP, Ali AS, McIlroy G, Thomas CM, Kassam S, Wright J, et al. A phase 1/2 study of thiotepa-based immunochemotherapy in relapsed/ refractory primary CNS lymphoma: the TIER trial. 2021;5(20).
18. Arshad S, Fang X, Ahn KW, Kaur M, Scordo M, Sauter CS, et al. Impact of thiotepa dose-intensity in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system undergoing autologous hematopoietic cell transplant with thiotepa/carmustine conditioning. Bone Marrow Transplant. 2023 Nov;58(11):1203–8.
19. Scordo M, Wang TP, Ahn KW, Chen Y, Ahmed S, Awan FT, et al. Outcomes Associated With Thiotepa-Based Conditioning in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma After Autologous Hematopoietic Cell Transplant. JAMA Oncol. 2021 Jul 1;7(7):993.
20. Schorb E, Kasenda B, Ihorst G, Scherer F, Wendler J, Isbell L, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly patients with primary CNS lymphoma: a pilot study. Blood Adv. 2020 Jul 28;4(14):3378–81.
21. Wendler J, Fox CP, Valk E, Steinheber C, Fricker H, Isbell LK, et al. Optimizing MATRix as remission induction in PCNSL: de-escalated induction treatment in newly diagnosed primary CNS lymphoma. BMC Cancer. 2022 Sep 10;22(1):971.
22. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia. 2017 Apr;31(4):846–52.
23. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2015 Jun;2(6):e251–9.
24. Omuro AMP, DeAngelis LM, Karrison T, Bovi JA, Rosenblum M, Corn BW, et al. Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, and cytarabine (R-MPV-A) with and without low-dose whole-brain radiotherapy (LD-WBRT) for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL). J Clin Oncol. 2020 May 20;38(15_suppl):2501–2501.
25. Hübel K, Bower M, Aurer I, Bastos-Oreiro M, Besson C, Brunnberg U, et al. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Oct;35(10):840–59.
26. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):5034–43.

doi.org/10.58931/cht.2025.4275

À propos de l'autrice



Jacqueline Costello, M.D.

La Dre Jacqueline Costello est hématologue généraliste et professeure adjointe à l'Université Memorial de St. John's, à Terre-Neuve. Elle est chef clinique de l'unité de recherche en hématologie pour Terre-Neuve-et-Labrador, où elle supervise les essais cliniques et se concentre sur les résultats rapportés par les patients. Elle est en voie d'obtenir sa maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université Memorial et se passionne pour la supervision des activités d'études des apprenants.

Affiliation de l'autrice : *Memorial University*, St John's, NL

Revue concise sur la leucémie myélomonocytaire chronique au Canada en 2025

Jacqueline Costello, M.D.

Introduction

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une néoplasie clonale qui se situe à la frontière des syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs. Elle se caractérise par une monocytose sanguine persistante, avec une présentation clinique très hétérogène et un risque inhérent de transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA). Elle est relativement rare et son incidence est mal définie. Une analyse canadienne portant sur une période de 20 ans a permis d'identifier 1 440 cas et rapporté une incidence de 2,45 cas par 1 000 000[1]. Les approches thérapeutiques agressives sont limitées puisque cette maladie se manifeste souvent à un âge avancé, soit à un âge médian de 70 à 76 ans.

Diagnostic et diagnostic différentiel

La LMMC est diagnostiquée et classée selon la classification consensuelle internationale (CCI) ou la 5e édition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS5). Les critères diagnostiques de la LMMC de l'OMS5 ont fait l'objet de révisions majeures, notamment l'abaissement du seuil de monocytose absolue, l'adoption de deux nouveaux sous-types et la suppression de la catégorie LMMC-0. Les critères diagnostiques de l'ICC ont également éliminé la catégorie LMMC-0.

La monocytose se caractérise par une monocytose dans le sang périphérique pendant 3 mois avec une diminution notable par rapport à la valeur précédente ≥ 0,5 × 10^9/L ou une monocytose relative ≥ 10 % du nombre de leucocytes, une morphologie médullaire cohérente, < 20 % de cellules blastiques intramédullaires ou circulantes et des preuves cytogénétiques ou moléculaires de clonalité[2].

Deux nouveaux sous-types de la maladie présentant des caractéristiques cliniques et génétiques marquées ont été inclus sur la base du nombre de globules blancs (GB), à savoir la LMMC myélodysplasique (LMMC-MD) avec un nombre de GB < 13 × 10^9 et la LMMC myéloproliférative (LMMC-MP) avec un nombre de GB > 13 × 10^9 cellules[2]. Deux autres catégories

Variable	CCI	5e édition de la Classification de l'OMS
Nombre absolu de monocyte	• NAM ≥ 0,5 × 10^9/L avec monocytes ≥ 10 % du différenciel des GB	• [b]NAM ≥ 0,5 × 10^9/L avec monocytes ≥ 10 % du différenciel des GB
Cytopénies	• Cytopénies versant SMD	• Non spécifié
Clonalité	• Caryotype anormal ou mutations activatrices myéloïdes avec une fraction allélique variante ≥ 10 % • Sans marqueur clonal le NAM ≥ 1,0 × 10^9/L, et avec ≥ 5 % blastes MO, ou dysplasie médullaire ou immunophénotype anormal	• [c]Caryotype anormal et/ou présence de mutation activatrice myéloïde
Classification des LMMC	• [a]CMML-1 : < 5 % blastes SP et < 10 % blastes MO • CMML-2 : 5 % à 19 % blastes SP et 10 % à 19 % blastes MO, ou présence de corps d'Auer • GB < 13 × 10^9/L-CMML-MD • GB ≥ 13 × 10^9/L-CMML-MP	• [a]CMML-1 : < 5 % blastes SP et < 10 % blastes MO • CMML-2 : 5 % à 19 % blastes SP et 10 % à 19 % blastes MO, ou présence de corps d'Auer • GB < 13 × 10^9/L-CMML-MD • GB ≥ 13 × 10^9/L-CMML-MP
Ponction et biopsie médullaire	• Hypercellularité médulaire avec monocytose MO augmentée Aucune caractéristique de LMA ou de NMP • < 20 % blastes	• [c]Dysplasie présente dans ≥ 1 lignée cellulaire • [b]< 20 % blastes
Répartition des monocytes - basée sur la cytométrie de flux	• Non inclus	• [c]Présence de monocytes classiques (M01) > 94 %
Critères d'exclusion	• *BCR::ABL1* • Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec fusion tyrosine kinase	• [b]*BCR::ABL1* • NMP • Néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec fusion tyrosine kinase

Tableau 1. Classification consensuelle internationale et 5e édition des systèmes de classification de l'Organisation mondiale de la santé pour le diagnostic de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC); *adapté de Khoury JD, et al., 2022*.

[a]Dans la LMMC, les promonocytes sont considérés comme équivalents aux blastes et doivent être inclus dans le nombre de blastes.
[b]Critères prérequis de l'OMS pour le diagnostic de la LMMC.
[c]Critères complémentaires pour le diagnostic de la LMMC. Si le NAM est ≥ 1 × 10^9/L, tous les critères prérequis et un critère complémentaire doivent être présents. Si le NAM est ≥ 0,5 × 10^9/L, tous les critères prérequis ainsi qu'un marqueur clonal et une dysplasie médullaire doivent être présents. Pour les cas ICC sans preuve de clonalité, un NAM > 1,0 × 10^9/L et > 10 % des leucocytes, ainsi qu 'une augmentation des blastes (y compris les promonocytes), une dysplasie morphologique ou un immunophénotype anormal compatible avec la LMMC seraient nécessaires pour poser le diagnostic de LMMC. Pour les cas ne présentant pas de signes de LMMC dans la moelle osseuse, un diagnostic de CMUS (monocytose clonale de signification indéterminée de l'anglais *Clonal Monocytosis of Undetermined Significance*) pourrait être envisagé. Si une cytopénie est présente, un diagnostic de CCMUS (cytopénie et monocytose clonale de signification indéterminée, de l'anglais *Clonal Cytopenia and Monocytosis of Undetermined Significance*). Dans ces contextes diagnostiques, cependant, une autre cause de la monocytose observée devrait être exclue sur la base de corrélations clinicopathologiques appropriées. Les néoplasies myéloïdes et lymphoïdes avec fusions de tyrosine kinase comprennent des anomalies récurrentes impliquant les gènes et réarrangements suivants : *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3* et *ETV6::ABL1*.

Abréviations : CCI : classification consensuelle internationale; **GB :** globule blanc; **LMA :** leucémie myéloïde aiguë; **MO :** moelle osseuse; **NAM :** nombre absolu de monocyte; **NMP :** néoplasie myéloprolifératives; **OMS :** Organisation mondiale de la santé; **SMD :** syndrome myélodysplasique.

subsistent : (a) la CMML-1 (< 5 % de blastes dans le sang périphérique [SP], y compris les promonocytes, et < 10 % de blastes dans la moelle osseuse [MO]), et (b) la CMML-2 (5 % à 19 % de blastes dans le SP, y compris les promonocytes, et 10 % à 19 % de blastes dans la MO et/ou présence de corps d'Auer). De plus, des cas de LMMC liée au traitement (LMMC-T) ont été décrits (10 % de tous les cas de LMMC) et, à l'instar des syndromes myélodysplasiques (SMD) équivalents, elles présentent une survie globale et une réponse aux traitements systémiques moins bonnes.

Il peut être difficile de distinguer la LMMC des autres causes de monocytose, mais certains résultats peuvent aider à confirmer ou à exclure le diagnostic. Notamment, l'immunophénotype par cytométrie en flux (augmentation des monocytes CD14+CD16-); des anomalies génétiques exclusives, notamment *BCR::ABL1, PDGFRA-/B-*, réarrangement *FGFR1* et PCM1::JAK2; et le fait que le patient ait déjà présenté une néoplasie myéloprolifératives (NMP). La dysplasie est généralement plus subtile et touche généralement < 10 % des cellules mononucléaires. La LMMC présente souvent des caractéristiques plus prolifératives, telles que la splénomégalie, la leucocytose et des symptômes constitutionnels.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) *BCR-ABL1* positive peut se manifester par une monocytose, en particulier en présence du transcrit de fusion p190 *BCR-ABL1*, et doit être exclue. La présence de mutations *FLT3*-ITD ou *NPM1* peut suggérer un diagnostic alternatif de LMA, qui se cache initialement sous la forme d'une LMMC[3]. De plus, la possibilité d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) doit être envisagée dans les cas présentant des mutations génétiques uniques et une faible fréquence allèle variant (FAV), en particulier lorsque les mutations concernent les gènes *DNMT3A, TET2* ou *ASXL1*[2].

Pathogenèse moléculaire

La LMMC survient souvent dans le contexte d'une hématopoïèse clonale, suivie de mutations acquises. Des anomalies cytogénétiques sont observées chez 30 % des patients, parmi lesquelles la trisomie 8 et diverses anomalies du chromosome 7 sont les plus fréquentes[4]. Environ 90 % des patients présenteront des mutations somatiques caractéristiques impliquant la régulation épigénétique (*EZH2, ASXL1* et *UTX TET2, DNMT3A, IDH1* et *IDH2*), l'épissosome (*SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, PRPF8*) et des gènes de transduction du signal (*JAK2, KRAS, NRAS, CBL, PTPN11, NF1*, et *FLT3*)[5]. Parmi celles-ci, les mutations impliquant *TET2* (60 %), *SRSF2* (50 %), *ASXL1* (40 %) et la voie oncogénique RAS (30 %) sont les plus fréquentes. La combinaison des mutations *TET2* et *SRSF2* est observée particulièrement fréquemment dans la LMMC et s'est avérée hautement spécifique des néoplasies myéloïdes avec monocytose[6]. Les changements dans la FAV, dans l'acide nucléique et les acides aminés de tous les variants possiblement pathogènes sont importants, car ils peuvent avoir une incidence sur la pertinence pronostique. Les mutations faux-sens dans *ASXL1* ne semblent pas avoir la même pertinence pronostique que les mutations non-sens et les mutations par décalage du cadre de lecture.

Stratification du risque

Plusieurs modèles de stratification du risque développés dans le SMD pour identifier les patients à haut risque sont également été utilisés pour stratifier le risque dans la LCCM, tels que le système international de score pronostique (*International Prognostic Scoring System* - IPSS) et ses dérivés. Il n'existe pas de consensus sur le système le plus largement utilisé, probablement en raison du nombre relativement faible de patients et de l'hétérogénéité entre les patients atteints de LMMC. Cependant, trois modèles plus récents ont pris en compte des caractéristiques plus spécifiques de la LMMC. Le système de score pronostic spécifique à la LMMC—le CPSS-Mol—stratifie les patients atteints de LMMC en quatre catégories de risque : faible (0 facteur de risque), intermédiaire-1 (1 facteur de risque), intermédiaire-2 (2 à 3 facteurs de risque) et élevé (≥ 4 facteurs de risque), avec des SG médianes respectives de non atteinte, 64, 37 et 18 mois, et des taux de transformation leucémique respectifs à 4 ans de 0 %, 3 %, 21 % et 48 %[7].

Le modèle moléculaire Mayo (MMM) inclut les mutations ASXL1, le nombre absolu de monocytes (NAM) > 10 × 10^9/L, le taux d'hémoglobine (Hb) < 10 g/dL, les plaquettes < 100 ×10^9/L et les cellules myéloïdes immatures circulantes, lesquels étaient indépendamment prédictifs d'une SG plus courte. Dans ce modèle pronostique, les catégories de risque élevé (≥ 3 facteurs de risque), intermédiaire-2 (2 facteurs de risque), intermédiaire-1 (un facteur de risque) et faible (aucun facteur de risque) ont des SG médianes de 16, 31, 59 et 97 mois, respectivement[3]. Dans une récente mise à jour du modèle, le modèle

moléculaire Mayo révisé (MMMv2), la mutation *DNMT3A* est reconnue comme la plus défavorable et la mutation *PHF6* comme la plus favorable. Cette mise à jour inclut également les indicateurs importants que sont le besoin de transfusion de globules rouges et la leucocytose (≥ 13 × 10^9/L).

Le modèle de risque du Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) a démontré un effet pronostique défavorable pour *ASXL1*, un âge > 65 ans, des leucocytes > 15 × 10^9/L, une numération plaquettaire < 100 × 10^9/L et une hémoglobine < 10 g/dL chez les femmes et < 11 g/dL chez les hommes. Le modèle GFM attribue trois points défavorables pour un taux de globules blancs > 15 × 10^9/L et deux points défavorables pour chacun des autres facteurs de risque. Cela qui donne lieu à une stratification du risque en trois niveaux : faible (0 à 4 points), intermédiaire (5 à 7) et élevé (8 à 12), avec des SG médianes respectives de 56, 27,4 et 9,2 mois[8].

Thérapie adaptée au risque

L'évaluation prétraitement d'un patient atteint de LMMC permet d'identifier les symptômes associés à la maladie et d'évaluer son aptitude médicale. Elle est très importante pour discuter des objectifs thérapeutiques et déterminer si des traitements systémiques sont recommandés. De nombreux patients atteints de LMMC qui ne présentent pas de cytopénie ou de symptomatologie significative peuvent être observés et suivis sans traitement. Il n'existe pas de seuils clairs pour amorcer un traitement, mais comme pour les SMD, des taux d'hémoglobine < 100 g/L et des plaquettes < 30 × 10^9/L incitent souvent à démarrer une thérapie. Il n'existe pas de seuil démontré de leucocytes pour commencer le traitement en cas de myéloprolifération. Le traitement est également souvent déclenché lors de splénomégalie symptomatique, de maladie extramédullaire ou de symptômes constitutionnels.

Les options thérapeutiques pour la LMMC ont évolué au cours des trois dernières décennies, passant de la chimiothérapie toxique aux inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase et aux agents hypométhylants (AHM). L'approbation de ces médicaments au Canada repose sur l'inclusion de patients atteints de LMMC dans des essais cliniques axés principalement sur les SMD[4,13]. Lors du choix d'un traitement pour les patients atteints de LMMC considérés comme « fragiles » (*unfit*), il est important de choisir un traitement qui cible la nature des symptômes. Par exemple, les patients cytopéniques peuvent mieux répondre aux AHM, alors que les patients atteints de myéloprolifération peuvent bénéficier d'une cytoréduction (hydroxyurée).

AHM

Les agents hypométhylants demeurent les seuls nouveaux médicaments approuvés pour le traitement de la LMMC au Canada et sont associés à des taux de réponse objective (TRO) de 40 % à 50 % et à des taux de rémission complète (RC) réels inférieurs à 20 %[9]. Aucun essai randomisé n'a directement comparé l'azacitidine et la décitabine dans le traitement de la LMMC. Les facteurs prédictifs de la réponse aux AHM n'ont pas été établis, mais certains éléments suggèrent que le génotype *ASXL1*^{TS}/*TET2*^{MUT} pourrait être le plus prédictif[10]. Plusieurs études indiquent que la LMMC-MP a toujours une survie plus courte que la LMMC-MD lorsqu'elle est traitée par AHM[9,11]. Toutefois, il n'existe aucune tendance évidente dans la LMMC corrélant la réponse aux AHM avec l'étendue de la myéloprolifération[9].

5-Azacitidine

L'étude pivot nord-américaine CALGB 9221 (n = 191) ne comprenait que 14 patients atteints de LMMC, et l'étude européenne AZA-001 ne comprenait que 11 patients atteints de LMMC (tous atteints de LMMC-MD)[12,13]. Le TRO pour ces études était d'environ 40 %, mais des réponses complètes et durables ont été observées chez moins de 20 % des patients.

Cédazuridine/décitabine

L'efficacité de la décitabine intraveineuse en agent simple a été évaluée dans quelques essais cliniques portant sur un petit nombre de patients. Les taux de réponse objective (TRO) observés se situaient entre 25 et 40 %[14]. De même, dans les essais portant sur l'association orale de cédazuridine et d'un inhibiteur de la cytidine désaminase, très peu de patients atteints de LMMC ont été inclus dans l'étude de phase III Ascertain axée sur le SMD et dans l'étude de phase II ASTX727[15]. Dans ces études, les patients atteints de LMMC ont présenté des taux de RC < 20 % et la durée moyenne de la réponse était d'environ 9 mois. Près de 50 % des patients ont cependant atteint l'indépendance plaquettaire et/ou érythrocytaire pendant toute la durée de la réponse.

Traitement de cytoréduction

Hydroxyurée (Hydrea)

L'hydroxyurée a été utilisée pour pallier la splénomégalie et d'autres symptômes constitutionnels de la LMMC dans le but d'atteindre un équilibre entre la réduction des symptômes et l'exacerbation de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie. On ne sait pas clairement si la LMMC-MP répond mieux aux AMH ou à l'hydroxyurée. L'étude de phase III DACOTA a montré que, par rapport à l'hydroxyurée, le traitement de première intention par la décitabine n'améliorait pas la survie sans événement chez les patients atteints de LMMC myéloprolifératives avancée. Dans cette étude, la décitabine a toutefois été associée à un risque moindre de progression de la LMMC ou de transformation en leucémie aiguë. Cette thérapie présente par contre l'inconvénient d'entraîner des infections de grade ≥ 3 chez 33 % des patients traités par décitabine, contre 18 % chez ceux traités par hydroxyurée, et des hospitalisations chez 60 % et 40 % d'entre eux, respectivement[6]. D'autres agents, tels que l'étoposide et la cytarabine, ont été utilisés, mais leur efficacité n'a pas été démontrée supérieure à celle de l'hydroxyurée[8].

Greffe allogénique de cellules souches

La greffe allogénique de cellules souches (alloGCS) reste le seul traitement curatif, mais elle n'est envisageable que pour une fraction des patients en raison de leur âge médian avancé et des comorbidités qui les en excluent. La SG des patients atteints de LMMC varie entre 30 et 40 % cinq ans après une alloGCS, en raison des rechutes et de la mortalité non liée aux rechutes, telle que la maladie du greffon contre l'hôte et les infections[16]. Le traitement pré-greffe doit être conçu pour maximiser les réponses de la moelle osseuse tout en minimisant la toxicité, et doit être choisi en fonction des caractéristiques de la maladie ainsi que des comorbidités du patient.

Un rapport sur les résultats de l'alloGCS, après un traitement de faible intensité à base d'azacitidine chez 277 patients à haut risque atteints de SMD et de LMMC, a montré des résultats similaires à ceux des contrôles historiques qui ont reçu une greffe après une chimiothérapie intensive. Cela a conduit à une large utilisation des AHM avant la greffe pour réduire la charge blastique[11]. Les AHM peuvent également être envisagés chez les patients présentant une mutation du gène *TET2* et un gène *ASXL1* de type sauvage, car patients avoir des taux de réponse plus élevés aux AHM, y compris dans le cas de la LMMC6.

Réponse au traitement

Le groupe de travail international (IWG) sur le SMD/NMP a formulé des critères de réponse spécifiques à la maladie afin d'inclure la LMMC. La réponse au traitement peut être évaluée en fonction des bénéfices cliniques, de la réponse hématologique, de la résolution de l'hépatosplénomégalie/maladie extramédullaire, de la réponse morphologique dans la moelle osseuse et de l'amélioration de la qualité de vie[17].

Maladie en rechute

Malheureusement, d'après l'expérience clinique, le pronostic est mauvais pour les patients qui présentent une rechute avec une maladie progressive et qui ont déjà été exposés à un traitement par AHM ou qui ont reçu une greffe allogreffe. Leur survie se mesure en semaines à quelques mois. Les patients atteints de LMMC à ce stade sont fortement encouragés à participer à des essais cliniques.

Soins de soutien

Les agents stimulant l'érythropoïèse, les antibiotiques prophylactiques et d'autres traitements de soutien n'ont pas fait l'objet d'études approfondies dans le cas de la LMMC, mais il a été démontré qu'ils étaient bénéfiques pour certaines populations atteintes de SMD[18].

Conclusions et orientations futures

La LMMC est une néoplasie rare à chevauchement SMD/NMP dont les résultats cliniques sont hétérogènes. La maladie est souvent sous-représentée dans les essais cliniques. Au cours de la dernière décennie, l'épigénétique et la pathogenèse de la maladie ont cependant permis de la distinguer du SMD, ce qui a donné lieu à des essais cliniques portant sur des traitements novateurs plus spécifiques. De nouvelles cibles, notamment RAS, BCL2, JAK-STAT et SRSF2, de même que des activateurs bispécifiques des lymphocytes T, ont été explorées avec un succès limité à modéré chez un petit nombre de patients dans le cadre d'essais cliniques de phase précoce[19,20]. Un inhibiteur de PLK1, l'onvansertib, est actuellement étudié chez des patients présentant une rechute, une

résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée et/ou aux AHM (NCT05549661). Également, une étude pilote est en cours pour évaluer l'acide ascorbique à forte dose administré par voie intraveineuse en association avec la décitabine chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LMMC car l'acide ascorbique à forte dose administré par voie intraveineuse peut renforcer l'activité catalytique des gènes *TET2* et *TET3* non mutés (NCT03418038). De plus, l'EP31670 est un nouvel inhibiteur double BRD4/p300 oral qui est actuellement examiné dans le cadre d'une LMMC récidivante ou réfractaire avec *ASXL1* muté (NCT05488548). Compte tenu de la fréquence élevée des mutations de l'épissosome dans la LMMC (*SRSF2*), plusieurs inhibiteurs de l'épissosome sont également à l'étude. Pour ces patients, il est essentiel de mener des discussions approfondies sur les objectifs thérapeutiques et il est recommandé de continuer à encourager la participation à des essais cliniques.

Autrice correspondante

Jacqueline Costello, M.D.
Courriel : jacqueline.costello@easternhealth.ca

Divulgations des liens financiers

J.C. : Aucune déclaration.

Références

1. Le M, Ghazawi F, Popradi G, Glassman S, Sasseville D, Litvinov I. Epidemiology and geographic trends for chronic myelomonocytic leukemia in Canada. J Am Acad Dermatol. 2018;79(AB130):1.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.
3. Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood. 2015;125(12):1857-65.
4. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2024;99(6):1142-65.
5. Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. Leukemia. 2014;28(11):2206-12.
6. Patnaik MM, Wassie EA, Padron E, Onida F, Itzykson R, Lasho TL, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome. Blood Cancer J. 2015;5(1):e270.
7. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2013;121(15):3005-15.
8. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahe B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. Blood. 1996;88(7):2480-7.
9. Coltro G, Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Pophali P, Carr R, et al. Clinical, molecular, and prognostic correlates of number, type, and functional localization of TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-a study of 1084 patients. Leukemia. 2020;34(5):1407-21.
10. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(19):2428-36.

11. Robin M, de Wreede LC, Padron E, Bakunina K, Fenaux P, Koster L, et al. Role of allogeneic transplantation in chronic myelomonocytic leukemia: an international collaborative analysis. Blood. 2022;140(12):1408-18.
12. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002;20(10):2429-2440.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, et al. Azacitidine (AZA) Treatment prolongs overall survival (OS) in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens (CCR): Results of the AZA-001 phase III study. Blood. 2007;110(11):817.
14. Wijermans PW, Ruter B, Baer MR, Slack JL, Saba HI, Lubbert M. Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leuk Res. 2008;32(4):587-91.
15. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, Roboz GJ, Wells R, McCloskey J, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. Blood. 2020;136(6):674-683.
16. Ocheni S, Kröger N, Zabelina T, Zander AR, Bacher U. Outcome of allo-SCT for chronic myelomonocytic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009;43(8):659-61.
17. Itzykson R, Santini V, Thepot S, Ades L, Chaffaut C, Giagounidis A, et al. Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial Within the EMSCO Network. J Clin Oncol. 2023;41(10):1888-97.
18. Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, Garcia O, Garcia R, Schemenau J, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol. 2016;97(1):33-8.
19. Hiwase D, Ross DM, Lane SW, Thompson-Peach C, Fong CY, Yong ASM, et al. Lenzilumab in Addition to Azacitidine Improves Complete Response Rates in Chronic Myelomonocytic Leukemia. Blood. 2023;142:1847.
20. Croden J, Chien K, Borthakur G, DiNardo C, Hammond D, Short N, et al. A phase I open label study of fostamatinib, a SYK inhibitor, in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. EHA Library. 2025;4160712:PS1637.

Le plus grand événement d'une journée au Canada destiné aux hématologues en début de carrière.

Rejoignez-nous pour le

2025

Rising Stars in Hematology Symposium

Le samedi 18 octobre 2025

Hôtel Sheraton Centre Toronto, Toronto, Ontario

Balayez le code QR pour vous inscrire dès aujourd'hui!

catalytic health
medical minds meet here

Canadian Hematology Today
Science pour le monde réel

canadianhematologytoday.com

Canadian Hematology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2025 Actualité hématologique au Canada

Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques ou imprimés à catalytichealth.com/cht

En cherchez-vous plus?
Tous les numéros de Actualité hématologique au Canada sont disponibles en ligne à canadianhematologytoday.com

© 2025 Actualité hématologique au Canada