

**VOL 2
NUMÉRO 2
2023**

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LA MALADIE
À CORONAVIRUS (COVID-19) CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIE
MALIGNE**

**Inna Y. Gong, M.D., MSc, FRCPC
Lisa K. Hicks, M.D.**

**ÉVOLUTION DU RÔLE DES THÉRAPIES
INNOVANTES DANS LA PRISE EN
CHARGE DU MYÉLOME : ACTIVATEURS
DE LYMPHOCYTES T ET CONJUGUÉS
ANTICORPS-MÉDICAMENTS**

Alfredo De la Torre, M.D.

**INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR LE
VÉNÉTOCLAX : LES PERLES DE LA PRATIQUE
CLINIQUE**

Dwip Prajapati, M.D.

**LES THÉRAPIES CELLULAIRES DANS LE
TRAITEMENT DE LA LLC ET DU LNH_i : LES
AGENTS THÉRAPEUTIQUES EN COURS DE
DÉVELOPPEMENT**

Christopher Lemieux, M.D., FRCPC

**L'INDUCTION DE LA LEUCÉMIE
MYÉLOÏDE AIGUË À L'ÈRE DES AGENTS
THÉRAPEUTIQUES INNOVANTS**

Nicholas Allen Forward, M.D., MSc, FRCPC

TABLE DES MATIÈRES

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LA MALADIE À CORONAVIRUS (COVID-19) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIE MALIGNE	05
Inna Y. Gong, M.D., MSc, FRCPC Lisa K. Hicks, M.D.	
LES THÉRAPIES CELLULAIRES DANS LE TRAITEMENT DE LA LLC ET DU LNHI : LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT	12
Christopher Lemieux, M.D., FRCPC	
ÉVOLUTION DU RÔLE DES THÉRAPIES INNOVANTES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME : ACTIVATEURS DE LYMPHOCYTES T ET CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS	16
Alfredo De la Torre, M.D.	
L'INDUCTION DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE À L'ÈRE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTS	20
Nicholas Allen Forward, M.D., MSc, FRCPC	
INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR LE VÉNÉTOCLAX : LES PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE	24
Dwip Prajapati, M.D.	

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

En libre accès

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès. Cela signifie que l'intégralité de son contenu est consultable gratuitement. À condition que la source soit créditée, les utilisateurs sont autorisés à copier et distribuer l'intégralité du texte des articles, sauf pour usage commercial.

Licence

© Actualité hématologique au Canada. Autorisé en vertu de CC BY-NC-ND 4.0.

Pour en apprendre davantage, veuillez consulter le canadianhematologytoday.com.

Le contenu de l'Actualité hématologique au Canada donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat. Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/ressite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

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

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., MPH

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



JULIE STAKIW
M.D., FRCPC

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



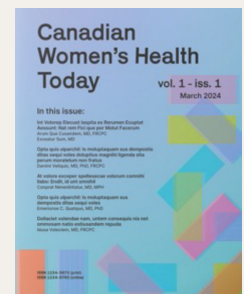
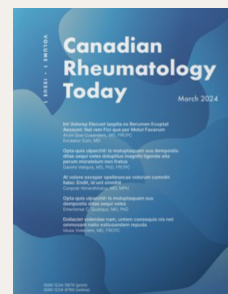
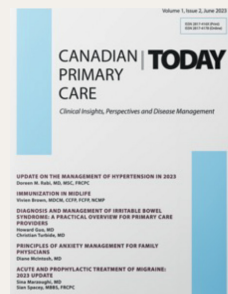
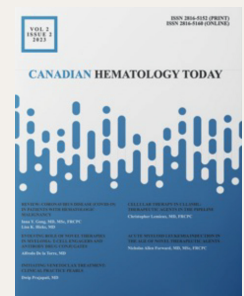
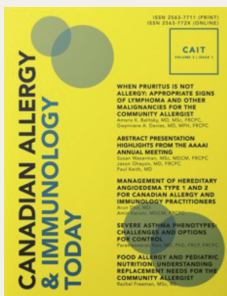
DARRELL WHITE
M.D., M. SC., FRCPC, FACP

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



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 AUTEURES



Inna Y. Gong, M.D., PhD, FRCPC

La D^{re} Inna Gong est résidente en dernière année du programme d'hématologie chez l'adulte de l'Université de Toronto. Elle a obtenu son doctorat en pharmacologie clinique à l'Université Western. Elle effectue un stage clinique et postdoctoral sur les tumeurs malignes lymphoïdes à l'hôpital Princess Margaret avec le soutien du Programme de formation de cliniciens-chercheurs Eliot Philipson et du Programme pour les chercheurs cliniques de l'Université de Toronto.

Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Lisa K. Hicks, M.D., MSc, FRCPC

La D^{re} Lisa Hicks est héματο-oncologue à l'hôpital St. Michael et professeure associée à l'Université de Toronto. Elle est spécialisée dans la recherche sur les services de santé et l'amélioration de la qualité. La D^{re} Hicks mène des recherches visant à comprendre les risques posés par la COVID-19 chez les patients atteints d'un cancer du sang et l'impact de la vaccination dans cette population.

Affiliations de l'auteur :

Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada Division d'hématologie/oncologie, hôpital St. Michael, Toronto, Ontario, Canada



ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LA MALADIE À CORONAVIRUS (COVID-19) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIE MALIGNNE

Introduction

La maladie du coronavirus, qui est apparue au niveau mondial en 2019 (COVID-19), est causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). Elle a été identifiée pour la première fois en décembre 2019 et s'est rapidement propagée dans le monde entier, entraînant une pandémie peu de temps après. Trois ans plus tard, bien que le virus occupe aujourd'hui une place moins importante dans les préoccupations du public, la COVID-19 constitue toujours un danger réel et immédiat pour les patients atteints d'hémopathie maligne (HM)^{1,2}. Cet article donne un aperçu des risques de la COVID-19 chez les patients atteints d'HM, de l'efficacité de la vaccination et des stratégies de prise en charge de cette population vulnérable.

Les conséquences de la COVID-19 chez les patients atteints d'hémopathie maligne

La malignité elle-même, mais aussi les traitements, altère la fonction immunitaire des patients atteints d'HM. Le dysfonctionnement immunitaire peut affecter tous les aspects du système immunitaire, y compris les muqueuses et autres barrières protectrices; l'immunité innée avec des granulocytes réduits ou dysfonctionnels; et l'immunité adaptative avec de faibles niveaux d'anticorps initiaux, une réponse sérologique retardée ou réduite, et une réponse des cellules T altérée.³⁻⁶ Ces défaillances entraînent une vulnérabilité accrue à l'infection, une plus grande sévérité de la maladie et, dans le cas de la COVID-19, une clairance virale prolongée.⁷⁻¹⁰ Le traitement de déplétion de

lymphocytes B (TDLB), en particulier, réduit la réponse sérologique aux vaccins et à l'infection, et augmente de manière significative le risque de COVID-19 sévère.³⁻⁵

Au début de la pandémie, des rapports provenant de Wuhan, en Chine, avaient déjà noté une évolution plus sévère de la maladie COVID-19 et un taux de létalité plus élevé chez les patients atteints d'HM et infectés par le SRAS-CoV-2.² Dans les nombreux rapports internationaux publiés par la suite, les taux d'hospitalisation se situaient entre 56 % et 74 %, les taux d'admission en unité de soins intensifs (USI) entre 10 % et 24 % et les taux de létalité entre 14 % et 52 % au cours des premières vagues du virus.¹¹ Le risque de décès chez les patients atteints d'HM hospitalisés a été estimé à 34 % dans une méta-analyse réalisée au cours de la première phase de la pandémie.¹ Il est possible que des biais de sélection aient entraîné une augmentation de la mortalité liée à la COVID-19 chez les patients atteints d'HM; cependant, avec le temps, il est devenu certain que ces patients atteints d'HM présentaient un risque plus élevé de morbidité grave et de mortalité que les patients non cancéreux, et que ce risque était même plus élevé que chez les patients atteints de tumeurs solides.¹¹ Les facteurs prédictifs des résultats les plus défavorables chez les patients atteints d'HM comprennent l'âge avancé; des sous-types d'HM particulier (risque plus élevé en cas de tumeurs lymphoïdes et de leucémie myéloïde aiguë [LMA]) : un fardeau de comorbidité plus élevé; une malignité active; et le fait de recevoir certains traitements (p. ex. une thérapie cellulaire).¹²⁻¹⁴

Au cours des deux dernières années de la pandémie, le virus SRAS-CoV-2 a continué d'évoluer, entraînant l'apparition de nouvelles variantes préoccupantes (VP) plus transmissibles et qui échappent plus facilement au système immunitaire. Malgré son évolution virale, avec le temps, les conséquences de la COVID-19 sont devenues moins graves,^{15, 16} une tendance que l'on peut observer également chez les personnes atteintes d'HM infectées par le SRAS-CoV-2.^{17, 18} Par exemple, une récente étude portant sur plus de 1500 patients atteints d'HM dans le registre EPICOVIDEHA a permis de mettre en évidence un taux d'hospitalisation réduit (53 % contre 73 %), un taux d'admission en USI réduit (10 % contre 18 %), et une baisse de la mortalité (9 % contre 31 %) par rapport au début de la pandémie.¹⁸ L'amélioration de ces résultats est probablement due à plusieurs facteurs dont l'évolution naturelle du SRAS-CoV-2 qui a conduit à une réduction de la virulence, la protection immunologique résultant d'une vaccination ou d'une infection antérieure, et l'amélioration des traitements de la COVID-19. Cependant, il est difficile de déterminer la contribution relative de chacun de ces facteurs. Quoi qu'il en soit, même dans la phase actuelle de la COVID-19, il est largement reconnu que les patients atteints d'HM restent exposés à un risque accru de résultats défavorables.¹¹

Prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2

Vaccination

L'une des réussites les plus impressionnantes de la pandémie de COVID-19 est la rapidité avec laquelle des vaccins efficaces ont été mis au point. Les vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont été disponibles au Canada à la fin de l'année 2020. Des essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont permis de démontrer que tous les vaccins approuvés au Canada sont très efficaces en matière de prévention des formes graves de COVID-19,¹⁹⁻²¹ et des études en situation réelle ont confirmé que les vaccins sont efficaces en matière de prévention des hospitalisations et des décès.²² Cependant, les patients atteints de cancer n'étaient pas admissibles à ces ECRA et sont sous-représentés dans de nombreuses études en population. Heureusement, des études rétrospectives de grande envergure menées récemment démontrent que les patients atteints d'HM bénéficient également de la vaccination contre la COVID-19, mais pas dans la même mesure que les patients non cancéreux, ni dans la même mesure que ceux atteints de tumeurs solides.^{23, 24}

En raison des difficultés techniques liées à l'évaluation de la réponse des cellules T après la vaccination, la plupart des études cliniques font état de la réponse immunitaire humorale induite par le vaccin. Il a été observé que les percées d'infections par la COVID-19 sont corrélées à des niveaux plus faibles d'IgG anti-spike et d'anticorps neutralisants, ce qui suggère l'importance de la réponse sérologique dans l'immunité protectrice contre la COVID-19.²⁵ Les patients atteints d'HM, en particulier ceux qui sont atteints de tumeurs lymphoïdes ou recevant un TDLB, ont des réponses des anticorps induites par les vaccins altérées, ce qui contribue à la vulnérabilité de cette population de patients.²⁶ Certaines des réponses sérologiques les plus faibles ont été observées chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), et ce, quel que soit le traitement. Cela s'est produit chez des patients ayant déjà reçu ou recevant un traitement par anti-CD20; chez ceux qui reçoivent des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK); et chez ceux qui ont reçu récemment une thérapie cellulaire, y compris la thérapie par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) et la greffe de cellules souches.²⁷⁻²⁹

Les études en situation réelle ont permis de démontrer que les patients atteints de cancer présentent une diminution plus rapide des anticorps que la population générale après une série de primo-vaccinations,^{24, 30} ce qui laisse penser que des rappels plus précoces et à des doses plus élevées pourraient être nécessaires pour une protection continue contre la COVID-19. Des données cliniques récentes recueillies auprès de patients atteints de cancer ont démontré que les doses de rappel peuvent provoquer une séroconversion chez certains patients qui étaient négatifs précédemment, même chez ceux atteints de tumeurs lymphoïdes comme la LLC.

Cependant, les patients qui ont reçu un traitement par anti-CD20 au cours de l'année suivant la vaccination ne semblent pas en tirer le même bénéfice.^{27, 31, 32} Par exemple, une étude récente de Shen et coll. a évalué les taux de séroconversion chez des patients atteints de LLC ou de lymphocytose monoclonale à cellules B (MBL) à la suite de plusieurs doses (jusqu'à 8) de vaccin contre la COVID-19. Presque tous les patients qui étaient séronégatifs sont finalement devenus séropositifs.³³ L'ensemble des données existantes plaide en faveur de l'utilisation de rappels vaccinaux répétés pour améliorer les niveaux d'anticorps contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'HM.^{27, 34} De plus, malgré une faible réponse humorale à la vaccination, jusqu'à 80 % des patients recevant un traitement par anti-CD20 présentent une réponse cellulaire des cellules T, ce qui peut se traduire par un certain degré de protection, même en l'absence de réponse des anticorps.³⁵

Peu d'études ont été consacrées spécifiquement à l'évaluation de l'efficacité clinique des vaccins contre la COVID-19 chez les patients atteints d'HM. Au Royaume-Uni, dans une étude rétrospective menée avant l'émergence du variant Omicron, les patients atteints de cancer ont bénéficié d'une efficacité vaccinale de 66 %; les patients atteints d'HM jouissaient d'une efficacité réduite.²⁴ Dans une analyse comparative appariée utilisant un ensemble de données sur la population de l'Ontario, et prenant en compte les infections par le variant Omicron, les patients atteints d'HM avaient un risque d'infections post-vaccinales plus élevé et présentaient des formes plus sévères de COVID-19 par rapport aux sujets non cancéreux ou aux patients porteurs de tumeurs solides.²³ Les rappels réduisent ce risque, sauf pour ceux qui avaient reçu un traitement par anti-CD20 durant l'année précédente.³⁶

Malgré les difficultés rencontrées, la vaccination reste le principal moyen de défense contre la COVID-19 pour tous les patients, y compris ceux qui sont atteints d'HM. Les stratégies visant à améliorer les réponses immunitaires comprennent la répétition des vaccinations, la maximisation de la vaccination avant TDLB, si possible, et la revaccination trois mois après la transplantation de cellules souches ou la thérapie CAR-T.²⁵ Une autre stratégie importante est d'optimiser l'immunité à la COVID-19 des parents et des aidants des patients atteints d'HM en veillant à ce que leur schéma vaccinal soit complet et à jour.

Prophylaxie pré-exposition

À un stade plus précoce de la pandémie, les anticorps sur mesure dirigés contre la protéine Spike du SRAS-CoV-2 se sont révélés être une thérapie prometteuse pour prévenir les cas graves de COVID-19 chez les patients immunodéprimés. Sur la base de l'essai PROVENT, l'association thérapeutique tixagévimab/cilgavimab a été approuvée pour la prophylaxie pré-exposition chez les patients atteints d'HM recevant un traitement immunosuppresseur comme la thérapie anti-

CD20 et les iBTK, ainsi que chez les receveurs de greffes ou de CAR-T.³⁷ Malheureusement, des mutations de la protéine Spike du SRAS-CoV-2 résultant de l'évolution virale ont permis un échappement immunitaire à tous les anticorps monoclonaux disponibles dans le commerce, y compris l'association tixagévimab/cilgavimab dont l'utilisation n'est plus recommandée.³⁸ Cependant, des recherches en vue de concevoir des anticorps monoclonaux dirigés contre les parties du virus inchangées sont en cours et il est possible que ces anticorps s'avèrent utiles à l'avenir.³⁹

Prise en charge

En plus des vaccins, des thérapies nouvelles ou repositionnées ont été utilisées pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 en milieu ambulatoire ou hospitalier. Nous proposons ici un aperçu de la prise en charge de la COVID-19, à jour au moment de la publication. Avec plus de 3000 essais cliniques relatifs à des traitements de la COVID-19,⁴⁰ le paysage thérapeutique de cette affection évolue rapidement. Nous encourageons donc le lecteur à se référer aux recommandations rigoureuses et fondées sur des données probantes qui sont disponibles sur ce sujet; en particulier, l'Organisation mondiale de la santé maintient un guide dynamique, en libre accès, des traitements COVID-19.⁴¹

Traitements ambulatoires

La première thérapie approuvée par Santé Canada pour le traitement de la COVID-19 était le remdésivir, un traitement administré par voie intraveineuse (IV). Le remdésivir a été approuvé par Santé Canada le 27 juillet 2020 pour le traitement des pneumonies à SRAS-CoV-2 provoquant des hypoxies. Bien qu'elle ait été fondée initialement sur les résultats de l'essai PINETREE auprès de patients ambulatoires, non vaccinés, à haut risque d'évolution de la maladie (un cancer avait été diagnostiqué chez 5,3 % d'entre eux), l'indication d'utilisation du remdésivir a été étendue pour inclure les patients ambulatoires non hypoxiques à risque de ou présentant une évolution vers une forme sévère de COVID-19 au mois d'avril 2022. L'essai PINETREE a révélé une réduction du risque relatif (RRR) de 87 % d'hospitalisation ou de décès par rapport au placebo lorsque le remdésivir était administré dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes.⁴² Malgré une efficacité démontrée, l'administration IV trois jours de suite présente des difficultés logistiques en contexte ambulatoire. En outre, les preuves de bénéfices chez les personnes vaccinées ou bénéficiant d'une immunité naturelle sont rares et ces bénéfices sont probablement moindres dans ce contexte. Néanmoins, les données en situation réelle suggèrent que l'utilisation du remdésivir est associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'HM.⁴³

Le nirmatrelvir potentialisé par le ritonavir est un inhibiteur de protéase oral qui inhibe la protéase du SRAS-CoV-2 essentielle à la réplication virale. Santé Canada a approuvé

son utilisation pour le traitement des patients atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 le 17 janvier 2022 en se fondant sur les résultats de l'essai EPIC-HR chez les patients à haut risque non vaccinés. Les résultats rapportés font état d'une réduction des hospitalisations et des décès liés à la COVID-19 de 6,4 % à 0,8 % par comparaison avec le placebo.⁴⁴ Bien que l'on manque de données prospectives sur l'efficacité du nirmatrelvir/ritonavir chez les personnes vaccinées ou naturellement immunisées, il est rapidement devenu, en raison de sa facilité d'utilisation, le traitement de première intention pour les patients ambulatoires présentant un risque de COVID-19 grave. Il convient de noter que son utilisation est rendue plus complexe par les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition du CYP3A4 médiée par le ritonavir. De nombreux médicaments utilisés dans la prise en charge des HM ont des interactions importantes avec le ritonavir, ce qui nécessite des ajustements de dose ou une abstention. Des renseignements détaillés sur les interactions médicamenteuses avec le nirmatrelvir/ritonavir sont disponibles par le biais de ressources en libre accès, notamment le Liverpool COVID-19 Drug Interaction Checker⁴⁵ et le vérificateur d'interactions médicamenteuses en oncologie du Réseau universitaire de santé.⁴⁶ L'association nirmatrelvir-ritonavir nécessite des modifications de la posologie en cas d'insuffisance rénale et son utilisation doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Trois traitements par anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2 ont été autorisés par Santé Canada pour réduire le risque de COVID-19 grave chez les patients à haut risque non hospitalisés : le bamlanivimab, l'association casirivimab-imdevimab et le sotrovimab. Cependant, comme le traitement prophylactique par anticorps monoclonal, cette option thérapeutique n'est plus recommandée, car les principaux variants du SRAS-CoV-2 en circulation au Canada ont une sensibilité réduite à ces agents.⁴⁷

Pour résumer : l'association nirmatrelvir-ritonavir (par voie orale) et le remdésivir (IV) sont les deux options thérapeutiques recommandées actuellement pour les patients ambulatoires atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 au Canada (**Figure 1**).^{48, 49} Ces deux traitements doivent être instaurés peu de temps après l'apparition des symptômes afin d'être efficaces. Les oncologues et les hématologues peuvent aider les patients atteints d'HM à reconnaître les symptômes de la COVID-19 et en soulignant l'importance de se soumettre à un dépistage rapide pour permettre un traitement précoce. De nouvelles stratégies thérapeutiques, comme des équivalents oraux du remdésivir⁵⁰ ou une dose unique de Peg-interféron lambda par voie sous-cutanée,⁵¹ sont en cours d'évaluation active et pourraient être disponibles à l'avenir.



Les conséquences de la COVID-19 chez les patients atteints d'un cancer du sang

Alors que la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 diminuent, elles restent deux fois plus importantes chez les patients atteints d'un cancer du sang par comparaison à ceux qui sont atteints de tumeurs solides et au reste de la population. (réf.)

Facteurs prédictifs des résultats les plus défavorables : âge $\geq 60-75$ ans, fardeau de comorbidité, cancer actif, sous-type (lymphome, LLC, myélome, LMA)



La vaccination contre le SRAS-CoV-2 est efficace chez les patients atteints d'un cancer du sang

Réponse immunologique :
Réponse humorale 40-77 %
Réponse cellulaire 53-79 %
(réf.)



Efficacité vaccinale :
Infection : 52,9 % pour les cancers sanguins
(65,5 % tous les cancers)
Hospitalisation : 84,5 %
(tous les cancers)
Mortalité : 93,5 % (tous les cancers)



Risque élevé de réponse vaccinale éteinte :
Lymphome/LLC, iBTK, traitement anti-CD20, greffe de cellules souches, CAR-T



Patient atteint d'hémopathie maligne et infecté par le SRAS-CoV-2

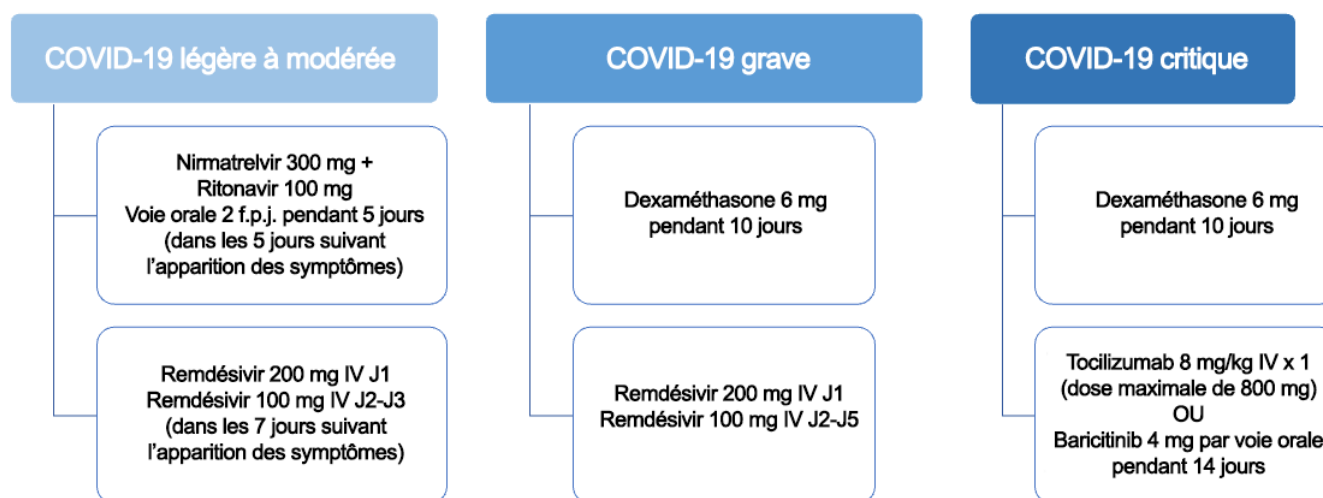


Figure 1. Vue d'ensemble conséquence de la COVID-19, de l'efficacité vaccinale et des stratégies thérapeutiques pour les patients atteints d'un cancer hématologique; avec l'aimable autorisation d'Inna Gong, M.D. et Lisa Hicks, M.D.

Traitements en milieu hospitalier

Un certain nombre de traitements en milieu hospitalier importants ont été développés pour les patients atteints de formes sévères à critiques de COVID-19 (**Figure 1**). Les patients atteints de formes légères à modérées de COVID-19, hospitalisés pour une autre affection, doivent être traités de la même manière que les patients ambulatoires atteints de la COVID-19, avec un traitement de trois jours de remdésivir IV, ou un traitement de cinq jours de nirmatrelvir/ritonavir. Les patients admis avec une forme de COVID-19 sévère nécessitant un supplément d'oxygène, mais pas de ventilation invasive, peuvent bénéficier d'un traitement de cinq à dix jours de remdésivir par voie intraveineuse.⁵² Une méta-analyse récente de cette population révèle une légère réduction de la mortalité et une diminution du besoin de ventilation mécanique.⁵³ Un traitement de dix jours par dexaméthasone à une dose de 6 mg est recommandé pour le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés qui

ont besoin d'un supplément d'oxygène non invasif ou à haut débit, au regard du bénéfice en matière de mortalité démontré dans l'étude RECOVERY.⁵⁴

Pour les patients atteints de la forme critique de la COVID-19, en particulier ceux qui présentent des marqueurs inflammatoires élevés, l'ajout de l'anticorps monoclonal anti-interleukine 6 (IL-6) tocilizumab ou de l'inhibiteur de la Janus kinase (JAK) baricitinib peut être envisagé.⁵⁵ Aucun des essais portant sur ces traitements de la COVID-19 n'incluait de patients atteints d'HM; cependant, la plupart des experts recommandent que ces patients soient pris en charge de la même manière que les patients qui ne sont pas atteints d'HM, mais qui présentent une forme grave de COVID-19, avec la réserve que les cliniciens traitants doivent être conscients des effets immunosuppresseurs supplémentaires de ces thérapies et des implications potentielles en matière de complications infectieuses.

Bien que des séries de cas aient fait état de l'efficacité du plasma de convalescence chez des patients atteints d'HM, son utilisation systématique est controversée, car des essais cliniques de grande envergure n'ont pas réussi à démontrer son efficacité et son utilisation est difficile d'un point de vue pratique.¹¹

Pour les patients hospitalisés qui ne sont pas gravement malades, un traitement anticoagulant d'intensité thérapeutique avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est suggéré plutôt qu'une intensité prophylactique, sur la base des données issues de trois essais contrôlés randomisés (ECR).⁵⁶ Pour les patients gravement malades, un traitement anticoagulant d'intensité prophylactique est recommandé.⁵⁶

Conclusion

Les cliniciens qui prennent en charge des patients atteints d'HM ont un rôle important à jouer alors que la pandémie de COVID-19 entre dans sa quatrième année. Malgré des avancées scientifiques majeures, les patients atteints d'HM restent particulièrement vulnérables à l'hospitalisation, à la morbidité et à la mortalité liées à la COVID-19. La vaccination est la principale défense contre la COVID-19, même chez les patients atteints d'HM qui peuvent présenter une réponse vaccinale atténuée, voire initialement absente. Les bénéfices de la vaccination pour les patients atteints d'HM ont été démontrés dans des études en population réelle, et encouragent les patients atteints d'HM, les membres de leur foyer, et leurs aidants et soignants à rester à jour en matière de vaccination. C'est là un élément important de la prise en charge contemporaine des HM. Il est également essentiel d'apprendre aux patients à reconnaître les symptômes de la COVID-19, et de souligner l'importance d'un dépistage précoce pour faciliter le traitement antiviral en contexte ambulatoire. Enfin, l'une des actions les plus importantes que les oncologues peuvent entreprendre pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 est la sensibilisation. Alors que la COVID-19 disparaît des premières pages des journaux, il incombe aux experts des HM de rappeler aux leaders de la santé publique, de la société civile et du gouvernement que la COVID-19 reste une menace pour nos patients.

Correspondance :

D^{re} Lisa K. Hicks

Courriel : lisak.hicks@unityhealth.to

Divulcation de renseignements financiers :

La D^{re} Gong et la D^{re} Hicks ne font état d'aucun soutien financier ou conflit d'intérêts.

Références

- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, Martin-Moro F, Razanamahery J, Riches JC, Zwicker J, Patel R. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020 Dec 17;136(25):2881-92.
- He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D, Liang B, Lu X, Ma Y, Li L. COVID-19 in persons with hematological cancers. *Leukemia*. 2020 Jun;34(6):1637-45.
- Candoni A, Pizzano U, Fabris M, Curcio F, Fanin R. Seroconversion and kinetic of anti SARS-CoV-2 antibodies in 25 patients with hematological malignancies who recovered from SARS-CoV-2 infection. *Hematological Oncology*. 2021 Aug;39(3):428.
- Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, Belotti A, Re A, Anastasia A, Quaresima V, Tucci A. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer Journal*. 2021 Sep 14;11(9):151.
- Passamonti F, Romano A, Salvini M, Merli F, Porta MG, Bruna R, Coviello E, Romano I, Cairoli R, Lemoli R, Farina F. COVID-19 elicits an impaired antibody response against SARS-CoV-2 in patients with hematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2021 Nov;195(3):371-7.
- Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature Medicine*. 2023 Feb 16;1-0.7.
- Abdul-Jawad S, Bai L, Alaguthurai T, et al. Acute Immune Signatures and Their Legacies in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infected Cancer Patients. *Cancer Cell*. 2021;39(2):257-275.e256.
- Bange EM, Han NA, Wileyto P, Kim JY, Gouma S, Robinson J, Greenplate AR, Hwee MA, Porterfield F, Owoyemi O, Naik K. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nature Medicine*. 2021 Jul;27(7):1280-9.
- Bilich T, Roerden M, Maringer Y, Nelde A, Heimann JS, Dubbelaar ML, Peter A, Hörber S, Bauer J, Rieth J, Wacker M. Preexisting and Post-COVID-19 Immune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with CancerImmune Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Cancer. *Cancer Discovery*. 2021 Aug 1;11(8):1982-95.
- Mansi L, Spehner L, Daguindau E, Bouiller K, Almotlak H, Stein U, Bouard A, Kim S, Klajer E, Jary M, Meynard G. Study of the SARS-CoV-2-specific immune T-cell responses in COVID-19-positive cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2021 Jun 1;150:1-9.
- Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood*. 2022 May 1
- Lee LY, Cazier JB, Starkey T, Briggs SE, Arnold R, Bisht V, Booth S, Campton NA, Cheng VW, Collins G, Curley HM. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020 Oct 1;21(10):1309-16.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, Klimko N, Koehler P, Pagliuca A, Passamonti F, Verga L. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *Journal of Hematology & Oncology*. 2021 Oct 14;14(1):168.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, Angelucci E, Krampera M, Cairoli R, Della Porta MG, Fracchiolla N. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with hematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020 Oct 1;7(10):e737-45.
- Asch DA, Sheils NE, Islam MN, Chen Y, Werner RM, Buresh J, Doshi JA. Variation in US hospital mortality rates for patients admitted with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Apr 1;181(4):471-8.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, Hinsley W, Bernal JL, Kall M, Bhatt S, Blomquist P. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1. 529) and delta (B. 1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022 Apr 2;399(10332):1303-12.
- 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Aug 4;140(5):445-50.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Blennow O, da Silva MG, Glenhøj A, van Doesum J, Bilgin YM, Lopez-García A, Federico IT, Rodrigues RN. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from EPICOVIDEHA survey. *Blood*. 22 sept 2022.
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, Chadwick DR, Clark R, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 23;385(13):1172-83.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGottigan J. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403-16.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603-15.
- Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;114:252-60.
- Gong IY, Vijenthira A, Powis M, Calzavara A, Patrikar A, Sutradhar R, Hicks LK, Wilton D, Singh S, Krzyzanowska MK, Cheung MC. Association of COVID-19 vaccination with breakthrough infections and complications in patients with cancer. *JAMA Oncology*. 2023 Mar 1;9(3):386-94.
- Lee LY, Starkey T, Ionescu MC, Little M, Tilby M, Tripathy AR, McKenzie HS, Al-Hajji Y, Barnard M, Benny L, Burnett A. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. *The Lancet Oncology*. 2022 Jun 1;23(6):748-57.
- Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, Mandelboim M, Levin EG, Rubin C, Indenbaum V, Tal I. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1474-84.
- Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, Rahman S, Kim SY, Ko B, Sica RA, Kornblum N. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1081-90.
- Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2021 Oct 11;39(10):1297-9.
- Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, Johnson PW, DeGennaro LJ, Nichols GL. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell*. 2021 Aug 9;39(8):1031-3.
- Lim SH, Campbell N, Johnson M, Joseph-Pietras D, Collins GP, O'Callaghan A, Fox CP, Ahearne M, Johnson PW, Goldblatt D, Davies AJ. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma. *The Lancet Haematology*. 2021 Aug 1;8(8):e542-4.
- Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, Doolman R, Asraf K, Mendelson E, Ziv A, Rubin C. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):e84.
- Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST, Forest SK, Pradhan K, Gonzalez-Lugo JD, Quinn R, Bhagat TD, Choudhary GS, McCort M, Sica RA. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):3-5.

32. Kohn M, Delord M, Chbat M, Guemriche A, Merabet F, Roupie AL, Lombion N, Farhat H, Longval T, Cabannes-Hamy A, Lambert J. A third anti-SARS-CoV-2 mRNA dose does not overcome the pejorative impact of anti-CD20 therapy and/or low immunoglobulin levels in patients with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2022 Jun 6;107(6):1454.
33. Shen Y, Freeman JA, Holland J, Naidu K, Solterbeck A, Van Bilsen N, Downe P, Kerridge I, Wallman L, Akerman A, Aggarwal A. Multiple COVID-19 vaccine doses in CLL and MBL improve immune responses with progressive and high seroconversion. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Dec 22;140(25):2709-21.
34. Haggensburg S, Hofsink Q, Lissenberg-Witte BI, Broers AE, Van Doesum JA, Van Binnendijk RS, Den Hartog G, Bhoekhan MS, Haverkate NJ, Burger JA, Bouhuijs JH. Antibody response in immunocompromised patients with hematologic cancers who received a 3-dose mRNA-1273 vaccination schedule for COVID-19. *JAMA oncology*. 2022 Oct 1;8(10):1477-83.
35. Jiménez M, Roldán E, Fernández-Naval C, Villacampa G, Martínez-Gallo M, Medina-Gil D, Peralta-Garzón S, Pujadas G, Hernández C, Pagès C, Gironella M. Cellular and humoral immunogenicity of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Advances*. 2022 Feb 8;6(3):774-84.
36. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, Reis BY, Balicer RD. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. 2021 Dec 4;398(10316):2093-100.
37. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 9;386(23):2188-200.
38. Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Willett BJ, Thomson E, Gupta RK, Peacock SJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nature Reviews Microbiology*. 2023 Feb;21(2):112-24.
39. Dacon C, Tucker C, Peng L, Lee CC, Lin TH, Yuan M, Cong Y, Wang L, Purser L, Williams JK, Pyo CW. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. *Science*. 2022 Aug 12;377(6607):728-35.
40. Living Systematic Review. Vol. 2023: Infectious Diseases Data Observatory.
41. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Vol. 2023.
42. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):305-15.
43. Levy I, Lavi A, Zimran E, Grisariu S, Aumann S, Itchaki G, Berger T, Raanani P, Harel R, Aviv A, Lavi N. COVID-19 among patients with hematological malignancies: a national Israeli retrospective analysis with special emphasis on treatment and outcome. *Leukemia & Lymphoma*. 2021 Dec 6;62(14):3384-93.
44. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 14;386(15):1397-408.
45. COVID-19 drug interactions. Vol. 2023: Liverpool COVID-19 Interactions Checker. <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Accessed April 4, 2023.
46. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Management of Drug-Drug Interactions in Oncology. Vol. 2023: University Health Network. <https://www.antimicrobialstewardship.com/paxlovid-ddi-oncology>. Accessed April 4, 2023.
47. Iketaani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, Wang M, Luo Y, Yu J, Chu H, Chik KK. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022 Apr 21;604(7906):553-6.
48. Li P, Wang Y, Lavrijsen M, Lamers MM, de Vries AC, Rotter RJ, Bruno MJ, Peppelenbosch MP, Haagmans BL, Pan Q. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Research*. 2022 Mar;32(3):322-4.
49. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, Iwatsuki-Horimoto K, Chiba S, Halfmann P, Nagai H, Saito M. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 10;386(10):995-8.
50. Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, Gao Y, Cui Z, Zhang Q, Meng X, Gui H. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 2;388(5):406-17.
51. Reis G, Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Campos VH, Ferreira TS, Santos CV, Nogueira AM, Almeida AP, Savassi LC, Figueiredo-Neto AD. Early treatment with pegylated interferon lambda for covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2023 Feb 9;388(6):518-28.
52. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1813-26.
53. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, Burdet C, Murthy S, Dodd LE, Wang Y, Tikkinen KA. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023 Feb 21.
54. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
55. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, Marconi VC, Ruiz-Palacios GM, Hsieh L, Kline S, Tapson V. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 4;384(9):795-807.
56. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19. Vol. 2023: American Society of Hematology.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Christopher Lemieux, M.D., FRCPC

Le Dr Christopher Lemieux est hématologue au CHU de Québec-Université Laval. Il a suivi une formation spécialisée en transplantation et en thérapie cellulaire à l'Université de Stanford en Californie, pour laquelle il a reçu la bourse Detweiler du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et le prix Stephen Couban de la Société canadienne d'hématologie. Fort de cette expérience, il dirige actuellement le programme CAR-T au CHU de Québec-Université Laval et est membre du réseau de thérapie immunocellulaire au Québec. Il est professeur agrégé de médecine clinique et directeur du programme de bourses de recherche en hématologie à l'Université Laval.

Affiliations :

CHU de Québec-Université Laval, Laval, Québec

LES THÉRAPIES CELLULAIRES DANS LE TRAITEMENT DE LA LLC ET DU LNHi : LES AGENTS THÉRAPEUTIQUES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT

Introduction

Des thérapies cellulaires avancées ont été introduites au Canada au cours des deux dernières années. La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T-cell) est actuellement le traitement de référence du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) récidivante/réfractaire (RR) chez les patients âgés de moins de 26 ans³ et, plus récemment, du lymphome à cellules du manteau en troisième intention.⁴ Ces thérapies innovantes gagnent aujourd'hui en importance dans le traitement du LDGCB, la FDA les ayant récemment approuvées en deuxième intention chez les patients candidats à une greffe de cellules souches, à la suite de récents essais de phase III.^{5,6} Un autre exemple d'immunothérapie innovante est celui des activateurs de cellules T bispécifiques (BiTEs), qui ont été étudiés dans de nombreuses tumeurs malignes à cellules B, mais qui ne sont pas encore approuvés au Canada.

Le paysage thérapeutique du lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a évolué au cours des dernières années, de nombreuses thérapies innovantes étant à l'étude ou devenant disponibles. Cependant, les besoins thérapeutiques des patients atteints de LNHi RR et de LLC réfractaire aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et du lymphome à cellules B-2 (BCL2) restent non satisfaits. Cet article est consacré aux thérapies cellulaires que les cliniciens canadiens pourront probablement utiliser dans un avenir proche pour traiter les patients atteints de LNHi ou de LLC.

Les thérapies cellulaires dans le traitement du LNHi indolent

Le lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) représente au moins 35 % des nouveaux cas de lymphome non hodgkinien aux États-Unis; parmi ceux-ci, le lymphome folliculaire est le plus fréquent. Les LNHi sont probablement sous-diagnostiqués et leur incidence pourrait être encore plus élevée, étant donné qu'un nombre important de patients atteints de la maladie sont asymptomatiques.⁷ L'évolution clinique de la majorité des LNHi est très hétérogène et de nombreux patients bénéficient d'une survie prolongée.⁸ Cependant, de nombreux patients auront probablement besoin d'un traitement à un moment donné, en fonction de l'évolution clinique de la maladie. Dans le cas du lymphome folliculaire en particulier, il est bien connu que la progression de la maladie au cours des 24 premiers mois (POD24) après une chimio-immunothérapie standard est associée à un mauvais pronostic.⁹

L'axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) et le tisagenlecleucel (Tisa-cel) sont actuellement disponibles aux États-Unis et en Europe et le seront probablement au Canada dans un avenir proche. L'autorisation d'Axi-cel repose sur ZUMA-5, un essai clinique de phase II à un seul témoin.¹⁰ Dans cet essai, des patients atteints de lymphomes folliculaires (n = 124) et de lymphomes de la zone marginale (n = 24) ont été inclus après l'échec d'au moins deux lignes de traitement antérieures (moyenne de trois). La maladie de la majorité des participants (55 %) avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24). Malgré cela, le taux de réponse

globale (TRG) a été de 92 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 74 %. Dans l'analyse actualisée, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) à 18 mois étaient respectivement de 65 % et 87 %. L'autorisation de Tisa-cel en dehors du Canada repose sur l'étude ELARA.¹¹ ELARA était également un essai clinique de phase II, à témoin unique, portant sur des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures (moyenne de 4); cependant, seul le lymphome folliculaire était étudié. La maladie de la majorité des participants (63 %) avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24) et était réfractaire à la dernière ligne de traitement dans 78 % des cas. Le TRG était impressionnant à 92 %, avec un taux de RC de 75 %. La SSP à 12 mois était de 67 %.

L'accès rapide aux traitements pour la population à haut risque est le domaine qui nécessite la plus grande mobilisation. Dans la population à haut risque dont la maladie avait progressé au cours des 24 premiers mois (POD24), Axi-cel a permis d'obtenir un TRG impressionnant de 92 %, avec un taux de RC de 75 % et une durée de réponse à 18 mois de 60 %¹². Avec Tisa-cel, le taux de RC était de 59 % et la SSP à 12 mois était de 61 %.¹³

Le principal avantage de la thérapie CAR T réside dans le fait qu'elle ne nécessite qu'une seule perfusion. Toutefois, sa toxicité est très différente de celle des autres thérapies; les deux premiers effets secondaires sont le syndrome de libération des cytokines (SLC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires (ICANS). Dans le cas du LDGCB, un syndrome de libération des cytokines a été rapporté chez 58 % à 93 % des patients, 13 % à 22 % étant de grade ≥ 3 , et un ICANS chez 21 % à 64 % des patients, 12 % à 28 % étant de grade ≥ 3 .^{1,2,14} Dans le cas du LNH_i, le taux de syndrome de libération des cytokines était plus faible, avec 49 % à 82 %, dont 0 % à 7 % de grade ≥ 3 . L'ICANS n'était pas différent, avec un taux de 4,1 % à 59 %, dont 1 % à 19 % de grade ≥ 3 .^{10,11} Les cytopénies, l'aplasie des cellules B et les infections sont d'autres effets secondaires modérés à long terme qui doivent être pris en compte après une perfusion de thérapie par cellules CAR T.

Les activateurs de cellules T bispécifiques (BiTEs) constituent une autre forme innovante d'immunothérapie. Le mode d'action de ces thérapies à base d'anticorps repose sur la reconnaissance d'une cible spécifique sur les cellules tumorales avec un autre site de liaison pour activer les cellules T.¹⁵ Les BiTEs actuels ciblent le CD20 et le CD3; le mosunetuzumab est le plus avancé en termes de processus d'accès.¹⁶ D'autres BiTEs ont été étudiés dans les tumeurs malignes à cellules B, au cours d'études cliniques de phase I récemment publiées, portant sur le glofitamab, l'epcoritamab et l'odronextamab.¹⁷⁻¹⁹ Les BiTEs ont l'avantage d'être rapidement disponibles par rapport à la thérapie par cellules CAR T qui nécessite l'aphérèse d'un produit frais, et un temps de fabrication qui réduit le délai

de traitement de quatre à six semaines à seulement une à deux semaines au maximum.

Les résultats d'un essai de phase II à témoin unique portant sur le mosunetuzumab ont été publiés récemment.¹⁶ Seuls les patients atteints de lymphomes folliculaires ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement (en moyenne 3) ont été inclus dans l'étude. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par cellules CAR T n'ont pas été exclus, mais ils ne représentaient que 3 % de la cohorte. La maladie des participants avait progressé au cours des 24 premiers mois dans 52 % des cas. Comme pour la majorité des BiTEs, le syndrome de libération des cytokines est l'effet indésirable le plus fréquent; il peut toutefois être atténué en ayant recours à un titrage programmé. Le mosunetuzumab nécessite une perfusion toutes les trois semaines jusqu'à la progression. Dans cet essai clinique, le TRG était de 80 %, avec un taux de RC de 60 %. Le syndrome de libération survenait uniquement lors du premier cycle avec une incidence de 44 % tous grades confondus et seulement 2 % de grade 3/4. Malgré un suivi de courte durée, aucun événement indésirable majeur inattendu n'a été signalé. Les principales caractéristiques des essais cliniques de phase II disponibles sont résumées dans le **Tableau 1**.

Les thérapies cellulaires dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

L'utilisation de thérapies cellulaires dans le traitement de la LLC en est encore à ses débuts. Les thérapies CAR T et BiTEs sont des stratégies thérapeutiques émergentes et prometteuses pour les patients réfractaires aux inhibiteurs de BTK et de BCL2.

Bien qu'aucun produit ne soit actuellement approuvé pour un usage commercial au Canada, aux États-Unis ou en Europe, plusieurs patients atteints de LLC sont traités par thérapie cellulaire depuis plus de 10 ans. Un rapport récent décrit les caractéristiques de deux patients qui sont en rémission depuis l'administration d'une thérapie CAR T ciblant le CD19. Des données sur le lisocabtagene-maraleucel (liso-cel), une thérapie CAR T ciblant le CD 19, mais qui n'est pas disponible actuellement au Canada pour quelque raison que ce soit, ont été publiées pour le LDGCB. Les données pour les patients atteints de LLC ont été publiées récemment. Cette étude de phase I (TRANSCEND CLL 004), à laquelle ont participé 23 patients atteints d'une maladie à risque standard ou élevé et ayant déjà reçu 2 ou 3 lignes de traitement (y compris un inhibiteur de la BTK), a permis d'obtenir un TRG de 82 % et un taux de RC ou de RC avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi) de 45 %. Parmi les patients ayant progressé sous inhibiteurs de BTK et de BCL2, le TRG le plus élevé a été de 80 % (60 % RC/RCi); 78 % ont présenté une maladie résiduelle minimale indétectable dans le sang et 67 % dans la moelle, ce qui semble prometteur pour les patients ayant actuellement un besoin non satisfait.²⁰ En ce qui concerne la toxicité, un syndrome de libération des cytokines s'est produit chez 74 %

Traitement	Phase	Histologie	n	TRG (%)	TRC (%)	DR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Axicabtagene ciloleucel¹⁰	II	LF/LZM	109	92	76	NA Le taux de DR à 18 mois était de 66 %	NA Le taux de SSP à 18 mois était de 65 %	NA Le taux de SG à 18 mois était de 87 %
Tisagenlecleucel¹¹	II	LF	94	87	69	NA Parmi les patients avec une RC, 87 % avaient une DR de 9 mois	NA Le taux de SSP à 12 mois était de 67 %	NA
Mosunetuzumab¹⁶	II	LF	90	80	60	23	18	NA Le taux de SG à 18 mois était de 90 %

Tableau 1. Essai de phase II d'une thérapie cellulaire dans le traitement du LNHi.

DR : Durée de la réponse, LF : Lymphome folliculaire, LZM : Lymphome de la zone marginale, NA : Non atteint, TRC : Taux de réponse complète, TRG : Taux de réponse globale, RC : Réponse complète SSP : Survie sans progression, SG : Survie globale

des patients (9 % de grade 3) et un ICANS chez 39 % d'entre eux (22 % de grade 3/4), ce qui est plus important que dans la cohorte LDGCB.¹⁴ Les résultats de l'essai de phase II devront être suivis (NCT03331198). D'autres essais de phase précoce ont montré des résultats comparables dans cette population.²¹⁻²³ L'utilité de la poursuite de l'utilisation d'un inhibiteur de BTK tout au long du processus de traitement par cellules CAR T reste à déterminer.

Le développement des BiTEs dans le traitement de la LLC se concentre actuellement sur la double cible CD3-CD20. Les études sur l'épcoritamab (NCT04623541) et le mosunetuzumab (NCT05091424) sont en cours. Les résultats préliminaires de l'essai EPCORE CLL-1 ont été présentés précédemment, mais seulement cinq patients ont été évalués afin de déterminer s'ils présentaient une réponse.²⁴

Conclusion

Au cours des dix dernières années, les thérapies cellulaires ont fait leur apparition dans le traitement des tumeurs malignes à cellules B, des LNHi et de la LLC. Nous espérons que ces thérapies innovantes seront disponibles pour les patients canadiens dans un avenir proche. Malgré des taux de réponse élevés, le suivi des cohortes des essais cliniques est susceptible d'indiquer leur durabilité. En outre, la définition de la population de patients pour laquelle ces thérapies devraient être disponibles à l'avenir pourrait devenir un facteur dans la prise de décision des organismes payeurs.

Correspondance :

D^r Christopher Lemieux

Courriel : christopher.lemieux.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires des conférenciers/consultants/comités consultatifs : Kite-Gilead et Bristol-Myers Squibb

1. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqui T, Lin Y, Timmerman JM. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 28;377(26):2531-44.
2. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 3;380(1):45-56.
3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 1;378(5):439-48.
4. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England journal of medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1331-42.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 17;386(7):640-54.
6. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, Ibrahim S, Mielke S, Mutsaers P, Hernandez-Ilizaliturri F, Izutsu K. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2294-308.
7. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265-76.
8. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lemonnier F, Martin A. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Nov 11;37(31):2815.
9. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Zelenetz AD, Barr PM. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016 Aug 25;128(8):1112-20.
10. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2022 Jan 1;23(1):91-103.
11. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature medicine*. 2022 Feb;28(2):325-32.
12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal A, William BM, Munoz J, Salles GA, Casulo C, Munshi PN, Maloney DG, De Vos S, Reshef R. Outcomes in ZUMA-5 with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) who had the high-risk feature of progression within 24 months from initiation of first anti-CD20-containing chemoimmunotherapy (POD24).
13. Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, Popplewell LL, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H. Efficacy of tisagenlecleucel in adult patients (Pts) with high-risk relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): subgroup analysis of the phase II Elara study. *Blood*. 2021 Nov 23;138:131.
14. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purey E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020 Sep 19;396(10254):839-52.
15. Budde LE, Bartlett NL. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *American Society of Clinical Oncology*.
16. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022 Aug 1;23(8):1055-65.
17. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, Carlo-Stella C, Offner FC, Sureda A, Salles G, Martinez-Lopez J, Crump M, Thomas DN, Morcos PN. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jun 6;39(18):1959.
18. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau ME, Lewis DJ, Balari AS, Cunningham D, Oliveri RS, Elliott B. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *The Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1157-69.
19. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, Brown JR, Allan JN, Ansell SM, Barnes JA, O'Brien SM, Chavez JC, Duell J, Rosenwald A. Odronextamab, a human CD20× CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *The Lancet Haematology*. 2022 May 1;9(5):e327-39.
20. Siddiqui T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason J, Kipps TJ, Gillenwater HH, Gong L, Yang L, Ogasawara K. Phase I TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood*. 2022 Mar 24;139(12):1794-806.
21. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, Wood B, Lozanski A, Byrd JC, Heimfeld S, Riddell SR. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Sep 9;35(26):3010.
22. Gauthier J, Hirayama AV, Purushe J, Hay KA, Lymp J, Li DH, Yeung CC, Sheih A, Pender BS, Hawkins RM, Vakil A. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 May 7;135(19):1650-60.
23. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, Bagg A, Marcucci KT, Shen A, Gonzalez V, Ambrose D. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Science translational medicine*. 2015 Sep 2;7(303):303ra139.
24. Kater AP, Christensen JH, Bentzen HH, Niemann CU, Hutchings M, Chen J, Rios M, Palenski T, Li T, Mato AR. Subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: preliminary results from the Epcore CLL-1 trial. *Blood*. 2021 Nov 23;138:2627.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Alfredo De la Torre, M.D.

Le Dr Alfredo De la Torre est un hématologue spécialisé dans le traitement des troubles plasmocytaires (myélome/amyloïdose), avec un intérêt particulier pour les thérapies par cellules effectrices immunitaires. Il exerce actuellement au Centre des sciences de la santé QEII à Halifax. Avant cela, il a effectué un stage de surspécialisation de deux ans sur le myélome au Centre de cancérologie Princess Margaret de Toronto.

Affiliations :

Université Dalhousie

ÉVOLUTION DU RÔLE DES THÉRAPIES INNOVANTES DANS LA PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME : ACTIVATEURS DE LYMPHOCYTES T ET CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENTS

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une malignité hématologique caractérisée par la prolifération de plasmocytes clonaux anormaux. Cette population de plasmocytes néoplasiques peut ensuite causer des lésions lytiques préjudiciables aux os, des dysfonctionnements rénaux, des taux élevés de calcium dans le sang et une anémie.¹ Le MM est plus fréquent chez les personnes âgées de plus de 65 ans que chez les personnes plus jeunes; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans. Cette malignité est généralement considérée comme incurable. La survie globale (SG) à cinq ans est estimée à 82 % selon le Système international révisé de stratification (R-ISS) pour le stade I de la maladie, et à 40 % pour le stade III de la maladie selon le R-ISS.² Une grande partie des patients en situation récidivante/réfractaire (R/R) ne parviennent pas à obtenir une réponse durable au traitement. Il y a là un besoin non satisfait de thérapies innovantes, hautement efficaces et bien tolérées pour cette population de patients.³

Le traitement des patients atteints de myélome a évolué au cours des vingt dernières années avec l'introduction de thérapies innovantes⁴ : les inhibiteurs du protéasome (IP) bortézomib, carfilzomib et ixazomib; les imides immunomodulateurs (IMiD) thalidomide, lénalidomide et pomalidomide; et les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38 daratumumab et isatuximab. Tous ces agents thérapeutiques ont permis d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients atteints de myélome.^{3, 5} Leur survie

continue de s'améliorer dans le temps, particulièrement avec l'association d'agents innovants de première intention et d'agents ultérieurs, ce qui a conduit à une SG de 8 à 12 ans.⁶ Les données sur la survie au Canada sont très similaires, avec une SG médiane supérieure à 10 ans.⁷

Les besoins non satisfaits des patients atteints de myélome R/R restent importants. Les données cliniques font état de résultats défavorables pour les patients dont la maladie est devenue réfractaire aux IP, aux IMiD et aux AcM, avec une survie sans progression (SSP) de 3,4 mois et une SG de 9,3 mois.⁸ Cela a été confirmé par des données en situation réelle au Canada avec une SSP rapportée de 4,4 mois et une SG de 10,5 mois chez les patients réfractaires aux trois classes.⁹

BMCA : une nouvelle cible thérapeutique

L'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) est une protéine de surface cellulaire exprimée sur les lymphocytes B et les plasmocytes à un stade avancé. Il est pratiquement absent des cellules naïves et mémoires, et fortement exprimé sur les plasmocytes malins chez tous les patients atteints de myélome. Il est essentiel pour la prolifération et la survie des cellules malignes.¹⁰⁻¹² Dans le cas du myélome, le BCMA a été désigné comme une cible majeure pour la recherche sur les activateurs de lymphocytes T et les conjugués anticorps-médicaments (CAM).^{12, 13}

Acteurs de lymphocytes T

Les activateurs de lymphocytes T sont des constructions uniques qui lient simultanément deux antigènes, généralement un antigène sur la tumeur et une molécule sur une cellule immunitaire, ce qui entraîne l'activation des cellules immunitaires et la lyse tumorale. Les activateurs de lymphocytes T teclistamab et elranatamab (qui ciblent tous deux le BCMA) ont récemment été approuvés par la FDA en cas de récurrence du myélome après au moins trois lignes de traitement antérieures.

Le teclistamab est un activateur de lymphocytes T (BCMAxCD3). L'essai clinique de phase I-II Majes TEC-1 a porté sur 165 patients atteints d'un myélome récidivant, ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, et ayant déjà utilisé un traitement par IP/IMiD et par anticorps anti-CD38. Dans la phase I-II, 77,6 % des sujets étaient réfractaires aux trois classes de médicaments et avaient reçu en moyenne cinq lignes de traitement antérieures. Ils ont obtenu une RG de 63 % (39,4 % de réponse complète [RC]), avec une SSP médiane de 11,3 mois. Un syndrome de libération de cytokines a été observé chez 72,1 % des patients, dont la majorité était de grade 1/2; les cytopénies (70,9 % de neutropénies) et les infections (76,4 %) étaient fréquentes, et 14,5 % des patients présentaient un certain degré de toxicité neurologique.¹⁴

L'elranatamab est un activateur de lymphocytes T bispécifique. MagnetisMM-3 était un essai clinique de phase II impliquant 123 patients atteints de myélome récidivant ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, tous réfractaires à un IP, à un IMiD et à un anticorps anti-CD38. Ils avaient tous reçu cinq lignes de traitement antérieures en moyenne; le taux de réponse globale (TRG) était de 61 %; la médiane de la SSP n'avait pas été atteinte; le taux de syndrome de libération de cytokines était de 57,7 %; l'anémie est survenue chez 45,5 % des patients; la neutropénie chez 43,1 % des patients; les infections étaient fréquentes et ont été rapportées chez 61,8 % des patients; et une toxicité neurologique a été rapportée chez 3,4 % des patients.¹⁵

D'autres agents activateurs de lymphocytes T BCMA (engageant BCMAxCD3) sont actuellement à l'étude pour le traitement du myélome R/R (**Tableau 1**).

Outre le BCMA, d'autres cibles antigéniques sont à l'étude pour les activateurs de lymphocytes T dans le myélome R/R, notamment FcRH5 et GPRC5D, qui ont obtenu des résultats initiaux encourageants.

Le cevostamab, une structure FcRH5xCD3, a été étudié dans un essai de phase I impliquant 160 patients atteints de myélome qui avaient reçu en moyenne six lignes de traitement antérieures. Les résultats de l'étude ont démontré un TRG allant de 53 % à 61 % à des doses plus élevées, avec des

Cible	Produit	n	TRG	RC
BCMA	Teclistamab	165	63 %	39,4 %
BCMA	Elranatamab	123	61 %	S. O.
BCMA	CC-93269	30	43 %	17 %
BCMA	AMG-701	85	26 %	10 %
BCMA	REGN5458	49	39 %	16 %
BCMA	TNB-383B	58	47 %	14 %

Tableau 1 BCMA; activateurs des lymphocytes T.¹³

syndromes de libération de cytokines gérables.¹⁶ Les données à long terme suggèrent que des réponses thérapeutiques durables peuvent être maintenues chez ces patients¹⁷.

Le talquetamab, une structure GPRC5DxCD3, a été étudié dans MonumenTAL-1, un essai de phase I-II impliquant 288 patients ayant reçu en moyenne cinq lignes de traitement antérieures, avec deux schémas posologiques différents : 0,4 mg/kg par semaine ou 0,8 mg/kg toutes les deux semaines. Les résultats font état d'un TRG allant de 74,1 % à 73,1 %, avec une SSP médiane de 7,5 à 11,9 mois. Le taux de syndrome de libération de cytokines, principalement de grade 1/2, variait de 72,1 % à 79 %. Les effets indésirables étaient fréquents. Une anémie a été observée chez 44,8 % des patients et une neutropénie chez 34,3 % d'entre eux. Les infections étaient courantes : 57,3 %; infections cutanées 55,9 %; et onguéales 51,7 %. Des éruptions cutanées ont été observées chez 39,2 % des patients et une dysgueusie chez 48,3 % d'entre eux. Une toxicité neurologique a été signalée dans 10,7 % des cas. Tous ces événements indésirables ont été pris en charge par des soins de soutien.¹⁸

Une analyse groupée de 11 études auprès de 1185 patients traités avec des activateurs de lymphocytes T bispécifiques, dont 71,6 % ciblaient le BCMA, a montré que ces derniers étaient accompagnés de 34,8 % de neutropénies de grade III/IV, et 24,5 % d'infections de grade III/IV, dont 10 % de pneumonies de grade III/IV et 11,4 % de COVID-19 de grade III/IV. Les activateurs de lymphocytes T bispécifiques non BCMA étaient associés à un risque plus faible de neutropénie et d'infections. Il fut également constaté 75,3 % d'hypogammaglobulinémie. Des infections typiques et opportunistes, y compris le cytomégalovirus, le candida, le virus de l'herpès et la pneumocystose, ont été signalées lors de l'utilisation de ces agents.¹⁹

Conjugués anticorps-médicaments

Les CAM sont des AcM auxquels est lié un médicament cytotoxique en tant que charge utile libérée lors de l'internalisation de l'anticorps. Les associations d'un AcM et d'un médicament cytotoxique ne sont pas nouvelles. Cette stratégie a déjà été utilisée pour traiter le lymphome de Hodgkin (brentuximab vedotin) et la leucémie myéloïde

Nom	Cible	Agent cytotoxique	Association	Phase (nombre de patients)	Réponse
Belantamab mafodotine	BCMA	MMAF	Monothérapie	I; n = 35	TRG 60 %
			Monothérapie	II; n = 196	TRG 30 à 34 %
			B comparé à Pd	III; n = 325	TRG 41 %
			B-Pd	I-II; n = 96	TRG 88,9 %
			B-PD comparé à V-Pd	III; n = 450	S. O.
MEDI2228	BCMA	PBD	Monothérapie	I; n = 82	TRG 66 %
CC 99712	BCMA	De type maytansinoïde	Monothérapie	I; n = 160	S. O.
AMG 224	BCMA	Mertansine	Monothérapie	I; n = 42	TRG 27 %

Tableau 2 BCMA, CAM.¹³

aiguë (LMA) (gemtuzumab ozogamicin). Plusieurs CAM ont été étudiés pour le traitement du myélome récidivant, dans la plupart des cas en tant qu'anticorps ciblant le BCMA, avec divers médicaments cytotoxiques utilisés comme charges utiles (**Tableau 2**).¹³

Le belantamab mafodotine est un CAM humanisé, afucosylé, ciblant le BCMA IgG1, qui neutralise le BCMA soluble et dont la charge utile cytotoxique est le monométhyl auristatin F (MMAF). Il possède quatre modes d'action : la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, la mort cellulaire immunogène, l'inhibition de la signalisation du récepteur BCMA et le CAM. Il a été approuvé en août 2020 pour les patients atteints de myélome R/R qui ont reçu plus de quatre lignes de traitement, y compris un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38.^{12, 20, 21}

L'essai de phase I DREAMM-1, mené auprès de 35 patients atteints de myélome réfractaire, a démontré un TRG de 60 %.²² Les données de l'essai de phase II DREAMM-2, portant sur 196 patients et comparant deux doses, 2,5 mg/kg toutes les trois semaines et 3,4 mg/kg toutes les trois semaines, font état d'un TRG de 30 à 34 % et d'une SSP médiane de 2,9 à 4,9 mois.²³ L'essai de phase III DREAMM-3, portant sur 325 patients et comparant une dose de belantamab mafodotine de 2,5 mg/kg toutes les trois semaines à l'association pomalidomide plus dexaméthasone dans le myélome R/R, n'a pas satisfait son critère d'évaluation principal de SSP (11,2 contre 7 mois; RR 1,03; IC à 95 %, 0,72-1,47). Un TRG de 41 % contre 36 % a été rapporté.^{24, 25}

Les effets indésirables fréquents du belantamab mafodotine sont la kératopathie, la thrombocytopénie et l'anémie. La toxicité cornéenne a été associée à la charge utile cytotoxique du MMAF; dans la plupart des cas, la toxicité oculaire a été réversible après l'arrêt du traitement. Dans certains essais ultérieurs de la thérapie d'association, l'incidence de la kératopathie atteignait 81 %.^{23, 24}

MEDI2228 est un anticorps anti-BCMA entièrement humanisé, associé à la pyrrolbenzodiazépine (un agent de réticulation de l'ADN), qui se lie au BCMA fixé à la membrane. Un essai clinique de phase I portant sur la dose thérapeutique et la toxicité est en cours.²⁶

Conclusion

Au cours des 20 dernières années, l'arrivée d'agents innovants pour le traitement du MM a indéniablement conduit à une amélioration notable de la survie, qui est passée de 3-4 ans dans les années 1990 à près de 8-12 ans, selon les données les plus récentes.^{6, 7}

Les immunothérapies telles que les activateurs de lymphocytes T et les CAM ciblant de nouveaux antigènes tels que le BCMA dans le myélome sont des options thérapeutiques prometteuses. Les premiers résultats des essais cliniques montrent une SSP médiane (11,3 mois) nettement supérieure à celle des options de soins standard pour le myélome R/R lourdement prétraité (4,4 mois).⁹

L'avantage des CAM et des activateurs de lymphocytes T est leur disponibilité immédiate par rapport à d'autres approches innovantes telles que la thérapie par cellules CAR T qui peut nécessiter un long processus de fabrication et peut entraîner, dans certains cas, des retards en raison de problèmes liés à la chaîne d'approvisionnement. Cependant, ils présentent des inconvénients certains tels que la nécessité d'un traitement continu, en particulier par rapport à une dose unique de thérapie par cellules CAR T. De plus, dans certains cas, ces agents innovants sont associés à de nouvelles toxicités, telles que la toxicité oculaire (kératopathie), qui peuvent limiter leur utilisation ou entraîner des retards dans le dosage.

Les patients atteints de myélome ont un avenir prometteur, avec un nombre croissant d'options thérapeutiques. Il s'agit, entre autres, de la thérapie ciblée sur les antigènes non BCMA, et de la thérapie par cellules CAR T, qui ont fait preuve d'une activité anti-myélome dans les cas de

myélome R/R, ainsi que l'utilisation de thérapies triples et quadruples plus actives dans le cadre d'un traitement de première intention.

Correspondance :

D^r Alfredo De la Torre

Courriel : Alfredo.DelaTorre@nshealth.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires de conférencier : Janssen

Conseils consultatifs : Takeda, Amgen, Sanofi, Apotex, Forus Therapeutics

Références :

- Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Bladé J, Goldschmidt H, Weisel KC, Ramasamy K, Zweegman S, Spencer A. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2020 Feb 13;10(2):17.
- Palumbo A, Avez-Louiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, Caltagirone S, Lahuerta JJ, Facon T, Brinchen S. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Sep 9;33(26):2863.
- Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Current Oncology*. 2023 Feb 15;30(2):2322-47.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.
- Gonsalves WI, Milani P, Derudas D, Buadi FK. The next generation of novel therapies for the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncology*. 2017 Jan;13(1):63-75.
- Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Queizán JA, Báez A, Labrador J, Alonso-Alonso JM, García de Coca A, Cantalapiedra A, Villacusa T. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2023 Mar 2;15(5):1558.
- Cote J, Leblanc R, Chu MP, McCurdy A, Masih-Khan E, Kardjadj M, Jimenez-Zepeda VH, Song K, Louzada ML, Mian HS, White D. Real-World Results of Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):289-91.
- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W, Fiala MA, Chhabra S, Malek E. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019 Sep;33(9):2266-75.
- Visram A, De La Torre A, White D, Kardjadj M, Masih-Khan E, Chu MP, Jimenez-Zepeda VH, McCurdy A, Leblanc R, Song K, Mian HS. Real World Data on Outcomes of Anti-CD38 Antibody Refractory, Including Triple Class Refractory, Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):4287-9.
- Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy*. 2015 Nov;7(11):1187-99.
- Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2018 Aug 10;9:1821.
- Tai YT, Mayes PA, Acharya C, Zhong MY, Cea M, Cagnetta A, Craigen J, Yates J, Gliddon L, Fieles W, Hoang B. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014 May 15;123(20):3128-38.
- Cipkar C, Chen C, Trudel S. Antibodies and bispecifics for multiple myeloma: effective effector therapy. *Hematology*. 2022 Dec 9;2022(1):163-72.
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 11;387(6):495-505.
- Bahlis NJ, Tomasson MH, Mohty M, Niesvizky R, Nooka AK, Manier S, Maisel C, Jethava Y, Martinez-Lopez J, Prince HM, Arnulf B. Efficacy and Safety of Elranatamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Naïve to B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: Results from Cohort a of the Magnetism-3 Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):391-3.
- Trudel S, Cohen AD, Krishnan AY, Fonseca R, Spencer A, Berdeja JG, Lesokhin A, Forsberg PA, Laubach JP, Costa LJ, Rodriguez-Otero P. Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study. *Blood*. 2021 Nov 23;138:157.
- Lesokhin AM, Richter J, Trudel S, Cohen AD, Spencer A, Forsberg PA, Laubach JP, Thomas SK, Bahlis NJ, Costa LJ, Rodriguez-Otero P. Enduring Responses after 1-Year, Fixed-Duration Cevostamab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Early Experience from a Phase I Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):4415-7.
- Chari A, Touzeau C, Schinke C, Minnema MC, Berdeja J, Oriol A, Van De Donk NW, Rodriguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Costa LJ. Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Phase 1/2 Results from MonumenTAL-1. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):384-7.
- Mazahreh F, Mazahreh L, Schinke C, Thanendrarajan S, Zangari M, Shaughnessy JD, Zhan F, Van Rhee F, Al Hadidi SA. Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis. *Blood Adv*. 2023 Mar 1;bloodadvances.2022009435. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009435. Epub ahead of print. PMID: 36857755.
- Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, Richardson PG, Anderson LD, Sutherland HJ, Yong K, Hoos A. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 Dec 1;19(12):1641-53.
- Markham A. Belantamab mafodotin: First Approval. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1607-1613.
- Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, Richardson PG, Hoos A, Gupta I, Bragulat V, He Z. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer Journal*. 2019 Mar 20;9(4):1-0.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, Abdallah AO, Callander N, Lendvai N, Shorov D, Suvannasankha A. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020 Feb 1;21(2):207-21.
- Weisel K, Hopkins TG, Fecteau D, Bao W, Quigley C, Jewell RC, Nichols M, Opalinska J. DREAMM-3: a phase 3, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy compared with pomalidomide plus low-dose dexamethasone (Pom/Dex) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2019 Nov 13;134:1900.
- GSK provides update on DREAMM-3 phase III trial for Blenrep in relapsed/refractory multiple myeloma. News release. GSK. November 7, 2022. Accessed November 8, 2022. <https://bit.ly/3FYENbN>.
- Tai YT, Xing L, Lin L, Yu T, Cho SF, Wen K, Kinneer K, Munshi N, Anderson KC. MEDI2228, a novel BCMA pyrrollobenzodiazepine antibody drug conjugate, overcomes drug resistance and synergizes with bortezomib and DNA damage response inhibitors in multiple myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019 Oct 1;19(10):e154-5.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Nicholas Allen Forward, M.D., MSc, FRCPC

Nicholas Forward est hématologue et professeur adjoint de médecine à l'Université Dalhousie/ Santé Nouvelle Écosse; il exerce au QEII Health Sciences Centre à Halifax. Avant d'entamer ses études de médecine, il a obtenu une licence et une maîtrise en microbiologie et en immunologie. Il a suivi des études de médecine, et a effectué des résidences en médecine interne et en hématologie à l'Université Dalhousie. Sa pratique clinique est principalement axée sur l'hématologie maligne, y compris tous les sites pathologiques, avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs et les lymphomes. Il est actuellement coprésident du service d'hématologie du programme d'aide aux personnes atteintes de cancer de la Nouvelle-Écosse. Le Dr Forward participe activement à l'enseignement médical, tant au niveau de la formation initiale que de la formation de 3^e cycle. Il est actuellement directeur de l'externat du département de médecine, responsable du programme de formation en hématologie de Dalhousie et membre du comité de sous-spécialité en hématologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

Affiliations :

Division d'hématologie et d'oncologie hématologique, Département de médecine, Université Dalhousie

Nova Scotia Health, Halifax, Nouvelle-Écosse

L'INDUCTION DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE À L'ÈRE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTS

Introduction

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est un néoplasme malin de la lignée myéloïde caractérisé par la prolifération incontrôlée de blastes myéloïdes immatures dans la moelle osseuse et le sang périphérique. La LMA est une maladie hétérogène qui touche toutes les tranches d'âge, mais dont l'incidence augmente avec l'âge. Depuis des décennies, le traitement curatif de première intention repose sur une thérapie intensive à base d'anthracycline (généralement daunorubicine ou idarubicine) et de cytarabine (7+3), suivie d'une chimiothérapie de consolidation supplémentaire ou d'une greffe de cellules souches allogéniques. Si, avec le temps, des améliorations de la survie globale ont été observées, elles étaient jusqu'à présent liées à l'amélioration des soins de soutien qui ont conduit à une réduction de la mortalité liée au traitement et ont permis à plus de patients (particulièrement les personnes plus âgées) de recevoir des traitements intensifs d'induction et de consolidation en toute sécurité. Malgré cela, les taux de survie globale à cinq ans chez les personnes âgées (âge > 70) ne sont que de 5 %. Bien que la SG des patients âgés de 15 à 39 ans soit aujourd'hui de l'ordre de 50 à 60 %, une grande partie d'entre eux succombent encore

à leur maladie. Le profilage cytogénétique et moléculaire a permis de définir des catégories de risque (**Tableau 1**), et une stratification complète du risque pour tous les patients admissibles à une thérapie intensive est cruciale pour aider à la sélection de thérapies d'induction et post-rémission optimales. Ces dernières années, une meilleure compréhension des aspects biologiques et génétiques de la LMA a conduit à l'approbation d'un certain nombre de nouvelles thérapies pour les patients jugés aptes ou non à recevoir un traitement intensif, ce qui pourrait enfin faire avancer les choses au-delà du protocole 7+3. Cet article passe en revue l'approche actuelle de l'induction de la LMA chez les patients admissibles à un traitement intensif, en mettant l'accent sur l'utilisation des agents innovants disponibles.

Inhibition du FLT3

Le FLT3 est un récepteur de la tyrosine kinase qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la LMA. Des aberrations au niveau de FLT3 sont présentes dans environ 30 % des cas de LMA, la duplication interne en tandem (ITD) étant généralement associée à un mauvais pronostic dans la majorité des cas, et les mutations du

Catégorie de risque	Anomalies génétiques
Favorable	<i>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</i> <i>inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</i> <i>Mutation de NPM1 sans FLT3-ITD</i> <i>Mutation biallélique de CEBPA</i>
Intermédiaire	Mutation de NPM1 avec FLT3-ITD NPM1 de type sauvage avec FLT3-ITD <i>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non classifiées comme favorables ou défavorables
Défavorable	<i>t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214</i> <i>t(v;11q23.3)/KMT2A-remanié</i> <i>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</i> <i>t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP</i> <i>inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)</i> <i>t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-remanié</i> -5 ou dél(5q); -7; -17/anomalies(17p) Caryotype complexe, caryotype monosomique Mutation d' <i>ASXL1</i> , de <i>BCOR</i> , d' <i>EZH2</i> , de <i>RUNX1</i> , de <i>SF3B1</i> , de <i>SRSF2</i> , de <i>STAG2</i> , de <i>U2AF1</i> , ou de <i>ZRSR2</i> Mutation de <i>TP53</i>

Tableau 1. Stratification des risques de LMA d'après le European Leukemia Net 2022 AML Risk Stratification Schema

domaine tyrosine kinase ayant un impact moins certain sur l'issue de la maladie. Le FLT3 est donc devenu une cible thérapeutique attrayante, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du FLT3 sont apparus comme adjuvants à la thérapie d'induction de la LMA et comme monothérapie en cas de récurrence de la maladie. La midostaurine est un inhibiteur multikinase qui cible le FLT3, ainsi que d'autres kinases impliquées dans la pathogenèse de la LMA (notamment la kinase Src, la tyrosine kinase de la rate, la kinase c-kit). Dans l'essai de phase III RATIFY, des patients âgés de 18 à 59 ans présentant une LMA nouvellement diagnostiquée et des mutations FLT3 (ITD ou TKD) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction de référence avec daunorubicine et cytarabine et une consolidation à haute dose de cytarabine, plus soit un placebo, soit de la midostaurine. Le taux de rémission complète (RC) a été amélioré par l'ajout de midostaurine (59 % contre 54 %), avec une SG médiane de 74,7 mois dans le groupe midostaurine et de 25,6 mois dans le groupe témoin. Cet avantage en matière de survie a été observé dans les cohortes présentant une charge allélique FLT3 élevée ou faible. Dans l'essai clinique de phase III ADMIRAL, l'efficacité du gilteritinib, un inhibiteur plus sélectif de FLT3, était supérieure à celle d'une chimiothérapie de sauvetage chez des patients atteints de LMA récidivante ou réfractaire avec une mutation FLT3. Le taux de RC ou de RC avec récupération hématologique incomplète a été de 34 % dans le groupe gilteritinib et de 15,3 % dans le groupe chimiothérapie, avec une survie sans événement médiane de 2,3 mois contre 0,3 mois. Une étude clinique comparant l'ajout du gilteritinib à celui de la midostaurine à l'induction et à la consolidation est en cours. La midostaurine est approuvée par Santé Canada en association avec les traitements de référence d'induction

et de consolidation pour la LMA avec une mutation FLT3 nouvellement diagnostiquée; le gilteritinib est approuvé en monothérapie pour les patients avec une maladie récidivante ou réfractaire avec une mutation FLT3.

Gemtuzumab ozogamicin

Le gemtuzumab ozogamicin (GO) est un anticorps monoclonal anti-CD33 conjugué à la calichéamicine, déjà autorisé pour le traitement de la LMA récidivante/réfractaire (RR). La FDA a retiré son autorisation en 2010 en raison de problèmes d'innocuité (principalement liés à un risque accru de syndrome d'obstruction sinusoidal). Cependant, la FDA l'a approuvé à nouveau en 2017, et Santé Canada l'a approuvé en association avec le protocole 7+3 pour la LMA exprimant le CD33 non traitée auparavant (à l'exception de la leucémie promyélocytaire aiguë [LPA]). Dans l'essai clinique ALFA-0701, les patients ont été randomisés pour recevoir le GO aux jours 1, 4 et 7 de l'induction, ainsi que jusqu'à deux cycles de consolidation. L'ajout du GO n'a pas semblé augmenter les taux de RC (73 % avec GO contre 72 % sans GO), mais a entraîné une amélioration importante de la survie sans événement à 2 ans (41 % contre 7 %). Bien que l'essai ALFA-0701 n'ait pas montré d'avantage statistiquement significatif en matière de SG avec l'ajout de GO, une méta-analyse ultérieure portant sur cinq essais suggère que l'ajout de GO au traitement de référence apporte un avantage en matière de SG pour les patients atteints de LMA exprimant le CD33 à risque favorable et intermédiaire, mais pas pour les patients à risque défavorable. En particulier, pour les patients atteints de LMA avec une mutation du facteur de transcription CBF (*core binding factor*), l'ajout de GO entraîne une amélioration en matière de maladie résiduelle minimale

(MRM) et peut réduire la nécessité d'une greffe ultérieure de cellules souches allogéniques dans cette population.

Inhibiteurs de l'IDH1 et de l'IDH2

Les mutations de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) sont présentes dans environ 20 % des cas de LMA et sont associées à un pronostic défavorable. Des inhibiteurs de l'IDH1 (ivosidénib) et de l'IDH2 (enasidénib) ont été mis au point. Les deux agents sont actifs en monothérapie dans la LMA RR avec mutation IDH,^{10, 11} et l'ajout de l'ivosidénib à l'azacitidine a permis d'améliorer les taux de réponse et la SSE pour les patients atteints de LMA avec mutation du gène IDH1 récemment diagnostiquée et non admissibles à une thérapie intensive. L'étude HOVON en cours évalue l'ajout d'ivosidénib et d'énasidénib à l'induction/consolidation et en entretien chez les patients atteints de LMA avec mutation IDH1/IDH2 admissibles à un traitement intensif. Ces deux agents sont approuvés par Santé Canada pour les LMA RR avec mutation de l'IDH1 et de l'IDH2, respectivement, bien que le manque de financement au niveau provincial puisse constituer un obstacle à leur accès.

Vénétoclax

Le lymphome à cellules B-2 (BCL-2) est une protéine anti-apoptotique qui joue un rôle important dans un certain nombre de malignités hématologiques, dont la LMA. Le vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2, a permis d'améliorer la SG lorsqu'il est ajouté à l'azacitidine (SG médiane de 14,7 mois contre 9,6 mois) et à la cytarabine à faible dose (dans un suivi à plus long terme, il a permis d'obtenir une SG médiane de 7,2 mois contre 4,1 mois) chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée non admissibles à un traitement intensif (essais VIALE-A et VIALE-C, respectivement). Les deux associations sont approuvées par Santé Canada. Le vénétoclax, en plus du traitement d'induction 7+3, a permis d'obtenir des taux élevés de RC (91 %, avec 97 % des patients atteignant la RC avec absence de MRM) dans une étude de phase II, et une étude de phase III en cours évalue cette association dans la LMA et les syndromes myélodysplasiques (SMD) avancés.

Daunorubicine et cytarabine encapsulées dans des liposomes

Si les LMA « liées au traitement » sont désormais davantage définies par leur prédisposition à des profils génétiques à haut risque que par les seuls antécédents de traitement, il n'en reste pas moins que la majorité d'entre elles présentent des anomalies génétiques à risque et que ces leucémies sont généralement associées à une évolution défavorable. De même, la LMA résultant d'une myélodysplasie ou d'un néoplasme myéloprolifératif (NMP) antérieurs est également associée à des résultats défavorables. L'association de cytarabine et de daunorubicine encapsulées dans des liposomes (CPX-351) a été évaluée chez des patients plus âgés (de 60 à 75 ans) présentant une LMA secondaire à

haut risque nouvellement diagnostiquée (définie dans cet essai comme une LMA liée au traitement, une LMA avec un SMD antérieur ou une leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC], ou une LMA avec des anomalies cytogénétiques liées à un SMD). Les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir un traitement d'induction standard 7+3 et un traitement de consolidation à la cytarabine, ou jusqu'à deux cycles d'induction et deux cycles de consolidation de l'association liposomale. Des taux de réponse globale (TRG) plus élevés ont été observés avec CPX-351 par rapport à la thérapie standard (TRG 47,7 % contre 33,3 %), et un avantage en matière de SG avec l'association à l'étude a été constaté (SG médiane 9,56 contre 5,95 mois). Il convient de noter que les patients qui avaient déjà reçu un agent hypométhylant ne semblaient pas en tirer profit dans l'analyse des sous-groupes, et que les patients ayant des antécédents de NMP, notamment une myélofibrose primaire, une thrombocytose essentielle, une polycythémie vera et un recouvrement SMD-NMP, ont été exclus de l'essai. Les données rétrospectives présentent des preuves contradictoires pour ce qui est des avantages pour les patients plus jeunes traités avec le CPX-351, et d'autres études cliniques sont nécessaires pour définir son rôle optimal dans cette population de patients. Santé Canada a approuvé le CPX-351 pour le traitement des adultes atteints de LMA liée à la thérapie nouvellement diagnostiquée ou de LMA avec des changements liés au SMD.

L'azacitidine par voie orale

Les patients atteints de LMA qui terminent avec succès un traitement d'induction intensif ont besoin d'une consolidation supplémentaire après la rémission, soit par une chimiothérapie additionnelle (maladie à risque favorable), soit par une greffe de cellules souches allogéniques (la plupart des maladies à risque défavorable). L'examen de la sélection des patients en vue d'une greffe de cellules souches allogéniques et des résultats de cette greffe n'est pas abordé dans cet article; cependant, les patients présentant une maladie à risque non favorable qui ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de cellules souches allogéniques ont généralement des résultats médiocres. Les résultats de l'essai clinique QUAZAR LMA-001, randomisé et contrôlé par placebo, ont montré que chez les patients atteints de LMA en rémission après une chimiothérapie intensive, mais ne pouvant pas bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le traitement d'entretien par azacitidine orale (administré par cycles de 1 à 14/28 jours) a amélioré la SG médiane (24,7 mois contre 14,8 mois), ainsi que la survie sans récurrence. Ces résultats étaient évidents chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement de consolidation supplémentaire après l'induction. Santé Canada a approuvé l'azacitidine orale pour le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de LMA qui ont obtenu une réponse complète (RC) ou une RC avec rétablissement

hématologique incomplet (RCi) à la suite d'un traitement d'induction et qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Conclusion

Après une longue période de progrès limités dans le traitement d'induction de la LMA, des avancées récentes ont conduit à l'approbation d'un certain nombre d'agents innovants pour le traitement de la LMA chez les patients en bonne ou en moins bonne santé, ce qui a permis d'améliorer les résultats pour un grand nombre d'entre eux. L'utilisation optimale d'un grand nombre de ces agents reste à définir, mais une caractérisation moléculaire rapide et complète des patients chez qui une LMA vient d'être diagnostiquée est plus cruciale que jamais pour garantir l'accès aux thérapies les plus efficaces. Bien que les agents innovants aient amélioré les RR et la survie, de nombreux patients ne sont toujours pas guéris. De nombreuses thérapies innovantes, y compris des inhibiteurs de petites molécules, des immunothérapies et des thérapies cellulaires, sont actuellement à l'étude et laissent espérer une amélioration des résultats à long terme à l'avenir.

Correspondance :

D^r Nicholas Allen Forward

Courriel : Nick.Forward@nshealth.ca

Divulgateur de renseignements financiers :

Conseils consultatifs : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, IMV, Janssen, Kite/Gilead, Pfizer, Roche, SeaGen, Servier

Honoraires et indemnités de conférencier : BeiGene, AstraZeneca, Pfizer, Roche, SeaGen

Financement de recherche institutionnelle : ADC Therapeutics, AstraZeneca, Astellas, IMV, Merk, MorphSys, SeaGen

Références:

1. Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, DiNardo CD, Short NJ, Borthakur G, Jabbour E, Kantarjian HM. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021 Jun 15;127(12):2049-61.
2. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002 Dec 15;100(13):4372-80.
3. Abbas HA, Alfayez M, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Dayer N. Midostaurin in acute myeloid leukemia: an evidence-based review and patient selection. *Cancer Management and Research*. 2019;11:8817.
4. Stone RM, Mandrekas SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 3;377(5):454-64.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 30;381:1728-1740.
6. Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated AML. *ClinicalTrials.gov*. NCT03836209.
7. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoulle D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16.
8. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY. 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. *The Lancet Oncology*. 2014 Aug 1;15(9):986-96.
9. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*. 2021;11:114.
10. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh SP, Daigle SR. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr;286(6):1519-31.
11. A Study of Ivosidenib or Enasidenib in Combination with Induction Therapy and Consolidation Therapy, Followed by Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome EB2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON150AML). *ClinicalTrials.gov*. NCT03839771.
12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.
13. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.
14. Wang H, Mao L, Qian P, et al. Venetoclax plus 3+7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukemia: a multicentre, single-arm phase 2 trial. *Lancet Hematol* 2022;9:E415-424.
15. Venetoclax Plus Intensive Chemotherapy in AML and Advanced MDS. *ClinicalTrials.gov*. NCT05342584
16. OK CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next-generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leukemia Research*. 2015 Mar 1;39:348-54.
17. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Sep 9;36(26):2684.
18. Lee D, Jain AG, Deutsch Y, Eatrides J, Chan O, Padron E, Kuykendall A, Komrokji R, Lancet J, Sallman D, Talati C. CPX-351 yields similar response and survival outcome in younger and older patients with secondary AML. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022 Oct 1;22(10):774-9.
19. Przepolewski AC, Talati C, Fazal S, Vachhani P, Sanikomm S, Thota S, Baron J, Griffiths EA, Thompson JE, Sweet KL, Wang ES. Safety and efficacy of CPX-351 in younger patients < 60 years old with secondary acute myeloid leukemia: An updated analysis. *Blood* 2022;138(suppl 1):1264.
20. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasiev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 24;383(26):2526-37.
21. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Sep 22;140(12):1345-77.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Dwip Prajapati, M.D.

Le Dr Prajapati est professeur adjoint au Département d'oncologie médicale de l'Université de Calgary. Il a effectué son internat en médecine interne à l'Université de la Saskatchewan et a ensuite été interne en hématologie à l'Université de Calgary. Il est actuellement hématologue au Centre de cancérologie du centre de l'Alberta et à l'hôpital régional de Red Deer. Son objectif est de permettre à la population rurale du centre de l'Alberta de bénéficier, dans la mesure du possible, d'une prise en charge locale en matière d'hématologie.

Affiliations :

Centre de cancérologie du centre de l'Alberta

Hôpital régional de Red Deer

Professeur clinicien adjoint, Département d'oncologie médicale, Université de Calgary

INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR LE VÉNÉTOCLAX : LES PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE

Introduction

La surexpression de la protéine BCL-2 a été démontrée dans les cellules de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA), où elle joue un rôle de médiateur dans la survie des cellules tumorales et a été associée à une résistance aux chimiothérapies. Le vénétoclax est une petite molécule sélective et biodisponible par voie orale qui inhibe la protéine anti-apoptotique BCL-2. Sur la base de données probantes démontrant une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG),¹⁻³ il a été approuvé au Canada pour différents schémas thérapeutiques dans le traitement de la LLC et de la LMA (à savoir, vénétoclax en monothérapie, les associations vénétoclax/obinutuzumab et vénétoclax/rituximab dans la LLC et l'association vénétoclax/azacitidine dans la LMA). L'instauration du traitement par le vénétoclax peut être complexe, car elle nécessite une augmentation progressive de la dose avec des analyses sanguines et une hydratation pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT). Cet article a pour objet de fournir des conseils lors de l'instauration du vénétoclax, en particulier dans les centres disposant de ressources limitées.

Préparation du patient

La réussite du traitement dépend de la mesure dans laquelle le patient est bien informé de son plan de traitement. Il convient de noter qu'avec des examens de laboratoire fréquents, la plupart des patients peuvent être pris en charge en ambulatoire lors de la phase d'augmentation posologique, car les cas de SLT sont généralement limités aux aberrations biochimiques. Le SLT est plus fréquent chez les patients atteints de LLC que chez ceux qui sont atteints de LMA. Pendant l'instauration du vénétoclax, de multiples visites (quotidiennes ou hebdomadaires, selon le schéma thérapeutique) seront nécessaires pour les analyses sanguines et l'hydratation, ce qui peut s'avérer particulièrement difficile dans les zones rurales où les patients doivent organiser leur transport et leur hébergement. Les travailleurs sociaux jouent un rôle important dans la mise en relation des patients avec des programmes d'aide pour couvrir leurs frais de transport et d'hébergement. Il est important de donner aux patients des informations écrites et orales sur le calendrier du vénétoclax, ainsi que des renseignements sur la gestion des effets indésirables. Lorsque le vénétoclax est utilisé en association avec d'autres agents, les patients reçoivent un calendrier des médicaments écrit indiquant les prémédications de soutien nécessaires.

Protocole standard pour la prévention des variations subjectives

Une approche multidisciplinaire est nécessaire à l'instauration du vénétoclax. La prudence veut que chaque membre de l'équipe suive le même protocole afin de réduire les risques d'erreur. Dans notre centre, nous suivons les protocoles des Services de Santé Alberta (AHS) pour l'instauration du vénétoclax. Les protocoles standardisés permettent de réduire le risque d'erreurs quand plusieurs membres du personnel infirmier voient le patient à chaque visite.

Évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT clinique est défini par des manifestations cliniques, le plus souvent rénales, cardiaques ou neuromusculaires, induites par l'aggravation des anomalies métaboliques et électrolytiques relevées dans les résultats des tests de laboratoire.⁴ Le risque de SLT dépend de la numération lymphocytaire initiale et de l'ampleur de la lymphadénopathie (**Figure 1**).⁶ En raison des limites de l'examen physique, il est recommandé d'organiser un scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin pour mieux évaluer la lymphadénopathie dans son ensemble.⁵ De plus, la fonction rénale est un facteur prédictif important du SLT, et les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min ont un risque relativement plus élevé de développer un SLT.⁷

Médicaments de soutien et interactions médicamenteuses

1. Prophylaxie anti-infectieuse :

L'incidence des infections opportunistes avec le vénétoclax est d'environ 3,1 %.⁸ La monographie de la British Columbia Cancer Agency (BCCA) et la monographie de produit du vénétoclax ne recommandent pas la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) ou du zona. Le protocole de la BCCA pour l'association vénétoclax/obinutuzumab recommande une prophylaxie anti-PPJ et antivirale pour les patients atteints de lymphome uniquement pendant les périodes de neutropénie de grade 3-4.⁹ En raison du manque de données probantes, de nombreux centres ont leur propre protocole pour la prophylaxie anti-PPJ et antivirale. Pour les patients atteints de LMA, la prophylaxie anti-infectieuse pour les infections bactériennes, virales et fongiques est

3 ÉTAPES : ÉVALUATION, PRÉPARATION, INSTAURATION

Le programme d'augmentation progressive de la dose sur 5 semaines est conçu pour réduire progressivement la charge tumorale et diminuer le risque de SLT.

ÉTAPE 1 : ÉVALUATION AVANT LE VENETOCLAX	ÉTAPE 2 : PRÉPARATION 2-3 JOURS AVANT LA PREMIÈRE DOSE	ÉTAPE 3 : INSTAURATION CINQ PREMIÈRES SEMAINES DE TRAITEMENT
Traitement : évaluation de la charge tumorale dans le sang	Anti-hyperuricémiques* Hydratation*	Surveillance de la chimie sanguine*
CHARGE TUMORALE FAIBLE Tous les GL < 5 cm ET NAL < $25 \times 10^9/L$	 Allopurinol	Ambulatoire - Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6-8 heures, 24 heures - Pour les doses d'augmentation progressive : prédose
CHARGE TUMORALE MOYENNE Tout GL ≥ 5 cm à < 10 cm OU NAL $\geq 25 \times 10^9/L$	 Allopurinol	Ambulatoire - Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6-8 heures, 24 heures - Pour les doses d'augmentation progressive : prédose - Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : envisager l'hospitalisation pour les patients avec une ClCr < 80 ml/min; voir ci-dessous pour la surveillance à l'hôpital
CHARGE TUMORALE ÉLEVÉE Tout GL ≥ 10 cm OU Tout GL ≥ 5 cm ET NAL $\geq 25 \times 10^9/L$	 Allopurinol Envisager la rasburicase si le taux d'acide urique de départ est élevé	À l'hôpital - Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 4, 8, 12 et 24 heures Ambulatoire - Pour les doses d'augmentation progressive : prédose, 6-8 heures, 24 heures
Étape 1 : évaluer la charge tumorale, la fonction rénale et les comorbidités (ClCr < 80 ml/min), et évaluer et corriger la chimie sanguine de départ* Étape 2 : commencer l'administration des anti-hyperuricémiques 2 à 3 jours auparavant ou l'hydratation 2 jours auparavant Étape 3 : instaurer une phase d'augmentation progressive de dose de 5 semaines et surveiller la chimie sanguine (en temps réel). Traitement de 1 ^{re} intention, instaurer l'augmentation de dose pendant le premier cycle, au jour 22		
Le risque de SLT peut diminuer à mesure que la charge tumorale baisse		

Figure 1. Catégories de risque de SLT et mesures prophylactiques pour le traitement de la LLC à base de vénétoclax⁶

envisagée pour tous les patients avec un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 500/ μL .⁹ La prophylaxie de la PPJ comprend le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Pour les patients allergiques aux sulfamides, la dapsone ou l'atovaquone sont des alternatives possibles. Pour la prophylaxie du zona, nous utilisons le valacyclovir. Le dépistage de l'hépatite B est recommandé avant l'instauration de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie.⁹

2. Prophylaxie du SLT :

Il est nécessaire de fournir une prophylaxie du SLT à tous les patients en utilisant l'hydratation orale en contexte ambulatoire à compter de 48 heures avant l'instauration du traitement et des agents anti-hyperuricémiques à partir de 72 heures avant cette instauration. L'hospitalisation est recommandée pour les patients à haut risque, les patients à risque modéré avec une ClCr anormale, et les patients tous niveaux

de risque confondus avec une ClCr inférieure ou égale à 50 ml/min. L'hospitalisation peut être envisagée pour les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires pour le SLT (ClCr inférieure ou égale à 80 ml/min; incapables de boire 1,5 à 2 litres par jour; ne peuvent être traités et suivis en contexte ambulatoire; ou à la discrétion du médecin).⁹ La rasburicase peut être envisagée pour les patients à haut risque ayant un taux d'acide urique de départ élevé. Avec un soutien approprié en contexte ambulatoire, la plupart des patients n'ont pas besoin d'être hospitalisés pour les analyses sanguines.

3. Interactions médicamenteuses :

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent réduire la concentration sérique du vénétoclax. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) peuvent augmenter la concentration sérique du vénétoclax.^{10,11} Un ajustement posologique est nécessaire, particulièrement

dans le traitement de la LMA en association avec l'azacitidine, pour réduire le risque de cytopénies sévères (principalement de neutropénie). Pour la prise en charge de la LLC, l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée au début du traitement et pendant la phase d'augmentation de la dose en raison de l'augmentation de la concentration sérique du vénétoclax et du risque accru de SLT.

Instauration du vénétoclax – Phase d'augmentation de la dose :

Lors des premières utilisations du vénétoclax dans la LLC, le SLT a entraîné deux décès avant l'adoption de la phase d'augmentation de la dose actuelle sur cinq semaines : un décès après l'administration d'une dose initiale de 50 mg de vénétoclax,¹² et un décès à la suite de l'administration d'une dose de 1200 mg.¹⁴ Afin de limiter le risque de SLT, des modifications comprenant la stratification des risques de SLT, la prophylaxie, la surveillance et le recours à une dose initiale plus faible (20 mg) ont été introduites dans les protocoles cliniques suivants.⁸

Pour le protocole de l'association vénétoclax/rituximab (V/R), le vénétoclax est administré en premier et la dose est augmentée de façon hebdomadaire en commençant par 20 mg pendant la semaine 1 et en augmentant jusqu'à 400 mg par jour pendant la semaine 5. Le rituximab est instauré après la phase d'augmentation de la dose sur cinq semaines du vénétoclax.¹² Le protocole pour l'association vénétoclax/obinutuzumab nécessite l'instauration du vénétoclax au jour 22 du 1^{er} cycle après l'administration de l'obinutuzumab.¹³ Beaucoup de ces patients auront bénéficié d'une cytoréduction significative avec l'obinutuzumab, ce qui facilitera la détermination de la dose de vénétoclax qui s'ensuivra. Dans un essai en cours portant sur le vénétoclax et l'obinutuzumab dont les participants sont atteints de LLC et de comorbidités, tous les cas documentés de SLT avaient eu lieu dans le bras obinutuzumab avant l'instauration du traitement par le vénétoclax. Le protocole hebdomadaire d'augmentation de la dose est le même qu'avec l'association V/R. En raison de la nature plus aiguë de la LMA par rapport à la LLC, la phase d'augmentation de la dose du vénétoclax est ramenée à trois jours en association avec l'azacitidine.³

Prise en charge des effets indésirables

1. Syndrome de lyse tumorale :

Le suivi des examens de laboratoire pour le SLT et la prise en charge des anomalies pendant le traitement à base de vénétoclax sont effectués différemment selon les centres, en fonction des ressources disponibles. Dans les centres tertiaires disposant de services, l'équipe de pharmaciens est

souvent sollicitée pour le suivi et la prise en charge des problèmes liés au SLT. Lorsque les ressources sont limitées, un travail d'équipe dirigé par le médecin traitant est souvent nécessaire.

En cas d'anomalies de la chimie du sang, notamment une élévation du potassium, un faible taux de calcium, une élévation du phosphate, une élévation de l'acide urique ou une élévation de la créatinine, il est recommandé de suspendre l'administration du vénétoclax et du médicament associé dans le cadre du schéma thérapeutique pour la LLC. Les anomalies de la chimie du sang doivent être corrigées avant son administration. Si elles le sont dans les 24 à 48 heures, le vénétoclax peut être réinstauré avec le médicament associé du schéma thérapeutique.⁹ De légères anomalies chimiques sont courantes et peuvent être surveillées s'il n'y a pas d'inquiétude clinique concernant le SLT.

Pour les anomalies de la chimie du sang qui durent plus de 48 heures ou un SLT clinique (données de laboratoire et un des éléments suivants) : arythmie cardiaque, convulsions liées à une hypocalcémie symptomatique; une augmentation de la créatinine de 26,5 micromoles/l; ou une seule valeur supérieure à 1,5 fois les limites supérieures de la normale, le protocole de la BCCA recommande de suspendre le traitement à base de vénétoclax. Lorsque les anomalies ont été corrigées, le vénétoclax peut être réinstauré à une dose plus faible comme indiqué dans le **Tableau 1**. La posologie réduite est maintenue pendant une semaine avant que l'augmentation de la dose puisse reprendre.⁹

2. Neutropénie/pancytopenie

Dans les essais cliniques, lorsque le vénétoclax a été administré en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab, les taux de neutropénie de grade 3/4 étaient respectivement de 57,7 % et de 52,8 %.^{12, 13} Chez les patients atteints de LMA qui ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine, l'incidence de la neutropénie de grade ≥ 3 (NAN < 1000/ μ l) était de 42 %.³

Dans la LLC, la prise en charge recommandée du premier épisode de neutropénie de grade 3 accompagnée de fièvre ou de neutropénie de grade 4 (NAN < 500/ μ l) consiste à interrompre le vénétoclax jusqu'à ce que la neutropénie soit résolue; le vénétoclax peut alors être réinstauré à la même dose. En cas de réapparition de la neutropénie, le vénétoclax doit être à nouveau

suspendu jusqu'à ce qu'elle disparaisse. Le vénétoclax peut alors être réinstauré à une dose plus faible comme cela est recommandé dans le **Tableau 1**. Une augmentation de la dose doit être tentée si le nombre de neutrophiles reste normal pendant une semaine.³ Si une neutropénie de grade 3 persiste, l'utilisation de facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) peut être envisagée, souvent à des doses modérées de 300 µg par voie sous-cutanée, une à deux fois par semaine.

Dose de vénétoclax à l'interruption	Dose de réinstauration recommandée
20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
50 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour
100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour
300 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour
400 mg une fois par jour	300 mg une fois par jour

Tableau 1. Modification de la dose de vénétoclax pendant la phase d'augmentation en cas de SLT clinique⁹

Lors d'un traitement lié à la LMA avec le vénétoclax et l'azacitidine, la prise en charge de la neutropénie dépend du statut de rémission de la LMA. Les patients atteints de LMA présentant une maladie résiduelle dans la moelle osseuse après le 1^{er} cycle doivent recevoir les cycles de traitements suivants sans interruption ou délai jusqu'à ce qu'une évaluation répétée mette en évidence une rémission complète (RC). Pour les patients en RC présentant une pancytopenie de grade 4 (NAN < 500/µl, plaquettes < 25 x 10³ µl) après le 1^{er} cycle, le vénétoclax doit être retardé jusqu'à ce que le NAN et la numération plaquettaire se rétablissent ou pendant une période maximale de 14 jours. Pour les cycles ultérieurs à l'obtention d'une RC, les patients présentant une pancytopenie de grade 4 doivent voir le cycle suivant retardé jusqu'à ce que le NAN et la numération plaquettaire soient rétablis ou pendant une période maximale de 14 jours. Le vénétoclax est administré pendant 21 jours au lieu de 28 jours pour les cycles ultérieurs.^{3, 11}

Utilisation dans des populations particulières

Grossesse et allaitement

Le vénétoclax ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par le vénétoclax. Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer l'utilisation d'un moyen de contraception efficace pendant le traitement par le vénétoclax et pendant une période de 30 jours après la prise de la dernière dose.¹⁵ L'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par le vénétoclax.¹⁵

Vaccins

Les vaccins vivants ou atténués ne sont pas recommandés pendant le traitement par le vénétoclax et jusqu'à ce que la récupération des lymphocytes B ait eu lieu après le traitement (c'est-à-dire au moins six mois après un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 et au moins trois mois après l'arrêt de l'autre traitement).⁹

Conclusion

Le vénétoclax constitue une nouvelle option efficace dans le traitement ciblé de la LLC et de la LMA. L'instauration du traitement par le vénétoclax nécessite une évaluation du risque de SLT, des mesures de surveillance de la stratification des risques et d'atténuation qui peuvent être fastidieuses, mais qui permettent une instauration et une augmentation de la dose universellement sûres. En tant que traitement oral bien toléré, il s'agit d'une option intéressante pour les patients âgés. Une approche globale impliquant un patient bien informé et une équipe médicale pluridisciplinaire peut aider les personnes atteintes de LMA et de LLC à surmonter les éventuels obstacles initiaux dans le traitement à long terme de ces maladies.

Correspondance :

D^r Dwip Prajapati

Courriel : Dwip.Prajapati@albertahealthservices.ca

Divulgarion de renseignements financiers :

L'auteur n'a pas communiqué de rapport de divulgation

1. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Sep 1;21(9):1188-200.
2. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Owen C, Assouline SE, Lamanna N, Robak TJ, de la Serna J, Jaeger U. Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx). *Blood*. 2020 Nov 5;136:19-21.
3. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Leitai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.
4. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010 May;149(4):578-86.
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2020 Dec 4;2020(1):357-62.
6. Waggoner M, Katsetos J, Thomas E, Galinsky I, Fox H. Practical Management of the Venetoclax-Treated Patient in Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2022 May;13(4):400.
7. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, Gerecitano JF, Kim SY, Potluri J, Busman T, Best A. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Safety of Venetoclax Monotherapy in Relapsed/Refractory CLL. *Clinical Cancer Research*. 2018 Sep 15;24(18):4371-9.
8. BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma using Venetoclax and Obinutuzumab. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/LYVENOB_Protocol.pdf.
9. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.
10. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107-20.
11. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 6;380(23):2225-36.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
13. Venclexia® Product Monograph. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046366.PDF

**VOL 2
NUMÉRO 2
2023**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

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



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

**NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE
VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2023?**

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

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

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM