

**VOL. 3
NUMÉRO 1
Printemps 2024**

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

La prise en charge du lymphome folliculaire en première ligne de traitement

Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC
Jennifer Teichman, M.D., FRCPC
Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC

Lymphome de Burkitt : Le défi de la guérison

Adam J. Olszewski, M.D.

Le lymphome folliculaire non hodgkinien : La première rechute et au-delà

Mary-Margaret Keating, M.D.

Mastocytose systémique : Diagnostic et prise en charge en 2024

Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC

L'entretien dans les lymphomes indolents CD20+ : Qui devrait en recevoir?

Edward Koo, M.D.

David A. Macdonald, M.D., FRCPC

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

Table des matières

La prise en charge du lymphome folliculaire en première ligne de traitement.....	5
Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC Jennifer Teichman, M.D., FRCPC Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC	
Lymphome de Burkitt : Le défi de la guérison.....	20
Adam J. Olszewski, M.D.	
Le lymphome folliculaire non hodgkinien : La première rechute et au-delà.....	27
Mary-Margaret Keating, M.D.	
Mastocytose systémique : Diagnostic et prise en charge en 2024.....	37
Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC	
L'entretien dans les lymphomes indolents CD20+ : Qui devrait en recevoir?.....	48
Edward Koo, M.D. David A. Macdonald, M.D., FRCPC	

Actualité hématologique au Canada est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

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

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

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

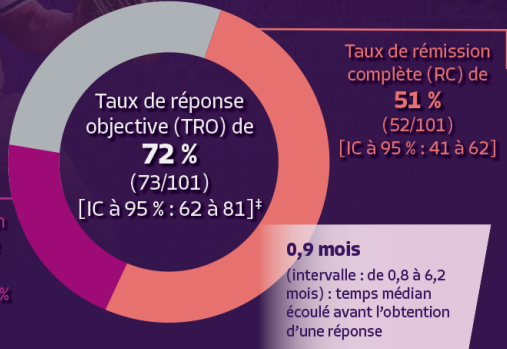
Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

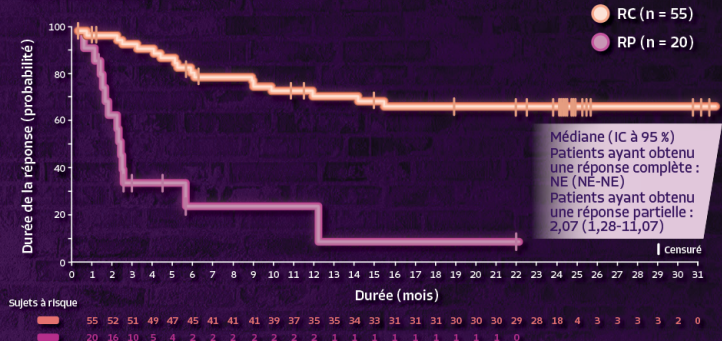
AVEZ-VOUS CONSIDÉRÉ YESCARTA DANS LE CONTEXTE DE LEUR HISTOIRE?



Chez les adultes atteints d'un LGCB réfractaire* ou récidivant après au moins deux traitements systémiques, plus de 7 patients sur 10 ont obtenu une réponse objective au traitement par YESCARTA, d'après l'analyse de 12 mois (révision centralisée indépendant) effectuée dans le cadre de l'essai ouvert mené auprès d'un seul groupe†



Selon l'analyse effectuée durant le suivi de 24 mois dans le cadre de l'essai ZUMA-1 mené auprès d'un seul groupe, la DR était plus longue chez les patients ayant obtenu une RC que chez ceux ayant obtenu une réponse optimale de RP⁵



Taux de rémission partielle (RP) de 21 % (21/101) [IC à 95 % : 13 à 30]

YESCARTA, indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après au moins deux traitements systémiques

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.



- L'axicabtagène ciloleuce est considéré comme une option pour les patients atteints de LDGCB :
- en deuxième intention en cas de récurrence dans les 12 mois ou de maladie primitive réfractaire
- en troisième intention et plus, à titre d'option thérapeutique axée sur l'engagement des cellules T (le traitement par cellules CAR-T est privilégié s'il n'a pas déjà été administré)
- Pour obtenir toutes les recommandations, veuillez consulter les lignes directrices de pratique clinique du NCCN.

YESCARTA (axicabtagène ciloleuce), une immunothérapie par cellules T autologues génétiquement modifiées dirigées contre l'antigène CD19, est indiqué pour le traitement des adultes atteints :

- d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement;
- d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques (un traitement de première intention et un traitement de deuxième intention), y compris des cas de LDGCB sans autre indication, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire.

Mises en garde et précautions les plus importantes :
Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA. Le traitement par YESCARTA doit être retardé chez un patient présentant une infection évolutive non jugulée ou une pathologie inflammatoire, une réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) évolutive ou des effets indésirables graves non résorbés découlant de traitements antérieurs. Il faut surveiller les signes de SLC après le traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab ou du tocilizumab en association avec des corticostéroïdes, au besoin.

Des **effets indésirables neurologiques**, y compris des réactions potentiellement mortelles ou mortelles, ont été signalés chez des patients recevant YESCARTA, notamment en concomitance avec le SLC ou indépendamment du SLC. Un suivi s'impose pour déceler l'apparition d'effets indésirables neurologiques après un traitement par YESCARTA. Administrer des soins de soutien, du tocilizumab (en présence d'un SLC concomitant) ou des corticostéroïdes, au besoin.

Administration : YESCARTA doit être administré par un professionnel de la santé expérimenté dans un centre de traitement spécialisé.

- Le perfusion de YESCARTA peut causer des réactions allergiques. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, pourraient être attribuables au diméthylsulfoxyde (DMSO) ou à la gentamicine résiduelle contenue dans YESCARTA.
- Risque de cytopénies prolongées.
- Risque d'infections graves ou potentiellement mortelles. Ne doit pas être administré aux patients présentant des infections évolutives importantes sur le plan clinique.
- Risque de neutropénie fébrile.
- Risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), du polyomavirus humain de type 2 (virus JC, qui cause la leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]) et du virus herpétique humain de type 6 (VHH6).
- Il faut surveiller les patients au moins une fois par jour pendant 7 jours à l'établissement de santé/la clinique spécialisé(e) après la perfusion pour déceler tout signe ou symptôme du SLC et tout effet neurologique indésirable.
- Le SLC et les effets indésirables neurologiques peuvent survenir plus de 7 jours après la perfusion. Demander aux patients de demeurer à proximité de l'établissement de soins de santé/la clinique spécialisé(e) pendant au moins 4 semaines après la perfusion. Informer les patients et leurs soignants au sujet des signes et symptômes du SLC et des effets indésirables neurologiques. Aviser les patients et leurs soignants de communiquer immédiatement avec le professionnel de la santé désigné si la présence d'un SLC ou d'effets indésirables neurologiques est soupçonnée.
- YESCARTA n'est pas recommandé aux femmes enceintes, et la grossesse après la perfusion de YESCARTA doit faire l'objet d'une discussion avec le médecin traitant. Les femmes aptes à procréer qui sont sexuellement actives doivent subir un test de grossesse avant d'amorcer le traitement et elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) après l'administration de YESCARTA. Les hommes qui ont reçu YESCARTA et qui sont sexuellement actifs doivent utiliser un préservatif lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme apte à procréer ou une femme enceinte. Consulter les monographies de la fludaurabine et de la cyclophosphamide pour obtenir de plus amples renseignements sur la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion. Il n'existe pas suffisamment de données pour formuler une recommandation quant à la durée de la méthode de contraception à respecter après le traitement par YESCARTA.
- Il convient de prendre des précautions au moment d'administrer YESCARTA à une femme qui allaite.
- Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour obtenir de plus amples renseignements :
Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074452.PDF pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, lesquels n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en communiquant avec Gilead Sciences Canada, Inc. au 1 866 207-4267.

* Les cas de LGCB réfractaires incluaient des patients présentant une maladie évolutive ou stable (meilleure réponse observée) en dépit des plus récentes chimiothérapies, ou qui avaient connu une évolution de leur maladie ou une récurrence dans les 12 mois ayant suivi une autogreffe de cellules souches.

† ZUMA-1 était un essai de phase II multicentrique et ouvert mené auprès d'un seul groupe visant à évaluer l'efficacité de YESCARTA chez 111 adultes atteints d'un LDGCB, d'un LMPGCB ou d'un LFT récidivant ou réfractaire après deux traitements systémiques ou plus. Les patients admissibles n'avaient pas répondu aux plus récents traitements ou avaient connu une récurrence dans l'année ayant suivi leur GCSH autologue. Les traitements antérieurs comprenaient un traitement par anticorps anti-CD20 et un schéma thérapeutique à base d'anthracycline. À la suite d'une chimiothérapie de lymphodéplétion, YESCARTA a été administré en perfusion IV unique à une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T positives et viables/kg (dose maximale autorisée : 2×10^6 cellules). Le paramètre d'évaluation principal était le TRO, calculé en additionnant les taux de RC et de RP.

‡ Évalué selon les critères de réponse révisés de l'International Working Group.

§ La durée de la réponse (DR) a été mesurée entre la date de la première réponse objective et la date de la récurrence ou du décès attribuable à la récurrence ou aux effets toxiques. La DR a été censurée pour 59 % des patients qui ont obtenu une réponse complète ou une réponse partielle, y compris ceux qui ont reçu un nouveau traitement, qui ont subi une greffe de cellules souches (GCS) ou qui ont maintenu une réponse soutenue. La DR a été censurée au moment de la GCS pour les patients qui ont subi la greffe alors qu'ils répondaient au traitement⁴.
IC : intervalle de confiance; LGCB : lymphome à grandes cellules B; NE : non estimable

D'après des données internes et la monographie de YESCARTA^{1,2}.

References :
1. Monographie de YESCARTA[®]. Gilead Sciences Canada, Inc. 9 janvier 2024.
2. Données Internes, Gilead Sciences Canada, Inc.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 1.2024 - 18 janvier 2024.



YESCARTA et le logo de YESCARTA sont des marques déposées de Kite Pharma, Inc. utilisées sous licence par Gilead Sciences Canada, Inc. 2024, Kite Pharma, Inc.

À propos des auteurs



Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC

La D^{re} Samantha Hershenfeld a fait ses études de médecine, de médecine interne et d'hématologie à l'Université de Toronto. Elle termine actuellement un fellowship en hématologie oncologie, axé sur les lymphomes et le myélome au *Odette Cancer Centre* et au *Sunnybrook Health Sciences Centre*. Elle effectue présentement une maîtrise en épidémiologie clinique au *Institute of Health Policy, Management and Evaluation* de l'Université de Toronto. Elle s'intéresse à la recherche sur les services de santé dans les hémopathies malignes.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario.
Université de Toronto.



Jennifer Teichman, M.D., FRCPC

La D^{re} Teichman est spécialiste en hématologie maligne au *Odette Cancer Centre* du *Sunnybrook Health Science Centre*. Elle est professeure de clinique à l'Université de Toronto, avec une spécialité clinique dans les lymphomes et une spécialisation académique dans l'éducation et le développement du programme d'étude en hématologie. Elle a suivi une formation avancée sur les lymphomes, y compris les lymphomes à cellules T périphériques et cutanés au *Odette Cancer Centre*. Elle a été lauréate en 2023 du prix *Sunnybrook Education Advisory Council Innovative Curriculum Award* pour le développement d'une clinique d'enseignement des habiletés techniques en hématologie.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario.
Université de Toronto.



Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC

Le Dr Neil Berinstein est hématologue et chercheur affilié au *Odette Cancer Centre* de l'hôpital Sunnybrook à Toronto (Ontario) et professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université du Manitoba (1978), puis a complété sa médecine interne (1982) et son oncologie médicale (1984) du Collège royal des médecins du Canada, avant d'effectuer un fellowship de recherche postdoctorale à l'Université de Stanford (1988). Les recherches du Dr Berinstein se concentrent sur les nouvelles approches de traitement des hémopathies malignes, notamment les combinaisons d'immunothérapie et les nouveaux agents ciblés. Il a dirigé plusieurs essais cliniques translationnels multicentriques portant sur de nouvelles thérapies et sur l'identification de nouveaux biomarqueurs.

Affiliation de l'auteur : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario. *Université de Toronto.*
Professeur de médecine, Université de Toronto.
Sunnybrook and Women's Health Sciences Centre

La prise en charge du **lymphome folliculaire** en première ligne de traitement

Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC

Jennifer Teichman, M.D., FRCPC

Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) est le 2^e type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus fréquent dans les pays occidentaux. La plupart des patients ont une maladie indolente et la survie à 10 ans est estimée à 80 % pour l'ensemble des patients à l'ère du rituximab¹. Un schéma de stratification des risques peut cependant permettre d'identifier des sous-groupes de patients ayant un risque plus élevé de décès et/ou de progression précoce après un traitement de première ligne. Il faut également considérer la transformation histologique vers un LNH agressif qui survient chez environ 2 % des patients par an¹. De nombreux patients peuvent être observés initialement, mais la plupart d'entre eux seront finalement traités avec plusieurs lignes de thérapie au cours de leur vie. Les options de traitement systémique actuellement

approuvées par Santé Canada comprennent la chimio-immunothérapie et l'association lénalidomide et rituximab. Les inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) avaient d'abord été approuvés, mais ont ensuite été retirés pour des raisons de toxicité. Les nouvelles thérapies qui auront sans doute le plus d'impact sur les soins au Canada comprennent les anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE) et la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

La biologie en relation avec les thérapies ciblées

Plusieurs nouvelles thérapies ciblées ont été développées pour les LNH à cellules B (**Tableau 1**). Ces thérapies ciblées ont été développées sur la base d'une compréhension

Endroit	Cible	Agent	Approuvé par Santé Canada	Remboursement
Surface de la cellule	CD20	Rituximab	Oui	Remboursement étendu pour l'induction et l'entretien IV et SC
		Obinutuzumab	Oui	Obinutuzumab + chimiothérapie et Obinutuzumab en entretien pour LF grade II (tumeur volumineuse), III ou IV
		AcM radiomarqués	Oui	Non remboursés pour le LF
		ABS CD20 x CD3	Mosunétuzumab Glofitamab Épcoritamab	Non approuvé pour le LF Glofitamab et Épcoritamab sont approuvés par SC pour le LDGCB R/R
	CD19	CAR-T	Axi-cel : approuvé pour le LF R/R	Remboursement recommandé en Ontario
Intracellulaire	MYD88	Inhibiteurs de la BTK	Non approuvés pour le LNH	Non remboursés pour le LF
	PI3K	Idéalisib	Non approuvé pour le LNH	Non remboursé pour le LF
	EZH2	Tazémétostat	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	Céréblon	Lénalidomide	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	BCL2	Vénétoclax	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
Microenvironnement	Système immunitaire adaptatif	Lénalidomide	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	Cellules T	Anticorps bispécifiques Cellules CAR-T	axi-cel : approuvé pour le LF R/R	Remboursement recommandé en Ontario

Tableau 1. Cibles biologiques et traitements associés pour le LF; avec l'aimable autorisation de Jennifer Teichman, M.D., FRCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC et Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC.

Abréviations : **AcM** : anticorps monoclonal; **ABS** : anticorps bispécifiques; **BTK** : *Bruton's tyrosine kinase* (tyrosine kinase de Bruton); **CAR** : *chimeric antigen receptor* (récepteur antigénique chimérique); **IV** : intraveineux; **LDGCB** : lymphome diffus à grandes cellules B; **LF** : lymphome folliculaire; **R/R** : récidivant/réfractaire; **SC** : Santé Canada; **SC** : sous-cutanée.

du rôle de plusieurs voies intracellulaires dans la pathogenèse des lymphomes à cellules B. Plusieurs agents ont été explorés dont ceux qui ciblent la voie NF-Kb, tels que les inhibiteurs de la PI3K ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et d'autres qui ciblent les voies anti-apoptotiques, telles que le *B cell lymphoma 2* (BCL2) ou le facteur de méthylation d'*Enhancer of Zeste Homolog 2* (EZH2). De plus, des agents non spécifiques qui renforcent l'activation du système immunitaire inné, tels que les médicaments immunomodulateurs (IMiD) - qui peuvent également avoir des effets cytotoxiques directs - et les anticorps monoclonaux ciblant les antigènes spécifiques des lymphocytes B, ont également été étudiés. Nous commençons à voir des combinaisons de plusieurs de ces agents qui sont examinées.

Le grade, la stadification, les indices pronostiques et les issues

Dans la plus récente mise à jour de la classification des lymphomes de l'Organisation mondiale de Santé (OMS), il n'est plus obligatoire de déterminer le grade du LF parce que les issues cliniques des grades 1, 2 et 3A ne sont pas substantiellement différentes dans notre ère moderne². Ces trois grades sont désormais appelés le « LF classique », alors que le grade 3B est appelé le « lymphome folliculaire à grandes cellules B » et est généralement traité comme un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).

La survie des patients atteints de LF étant prolongée, il est pertinent d'identifier les patients présentant un risque plus élevé de progression après un traitement de première ligne, de transformation histologique et de décès précoce. L'indice pronostique international pour le LF (FLIPI) a été développé à l'ère pré-rituximab pour prédire la survie globale (SG). Il est composé de l'âge, du stade, des taux d'hémoglobine et de lactate déshydrogénase ainsi que de l'atteinte de plus de 4 aires ganglionnaires. Il stratifie les patients en LF à risque faible, intermédiaire et élevé, caractérisé par une SG estimée à 10 ans de 71 %, 51 % et 36 %, respectivement³. Le FLIPI a été validé dans une cohorte contemporaine de patients traités par chimio-immunothérapie (p. ex., bendamustine et rituximab), même si les résultats actuels se sont numériquement améliorés par rapport au modèle original⁴. Le modèle plus récent, le FLIPI2, a été développé pour prédire la survie sans progression (SSP) dans une cohorte

de patients traités par rituximab. Il intègre l'âge, le taux d'hémoglobine, l'atteinte médullaire, le diamètre le plus long du plus grand ganglion lymphatique atteint et la β 2-microglobuline. Selon le FLIPI2, les patients à risque faible, intermédiaire et élevé avaient une SSP à 5 ans de 79 %, 51 % et 20 %, et une SG à 5 ans de 98 %, 88 % et 77 %, respectivement. Il est intéressant de noter que la β 2-microglobuline, qui est absente du modèle FLIPI, a été considérée comme la covariable ayant le plus grand poids pronostique dans le modèle FLIPI2⁵.

Des mutations génétiques récurrentes coopèrent avec les translocations de *BCL2* pour stimuler l'oncogenèse du LF. Le M7-FLIPI a donc été développé pour intégrer les facteurs de risque cliniques et moléculaires afin d'améliorer le pronostic chez les patients à risque élevé⁶. Il a été élaboré à partir d'une cohorte de patients atteints d'une maladie de stade avancé et traités par R-CHOP/R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone et vincristine/rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Le M7-FLIPI comprend le score FLIPI, le statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et sept gènes mutés récurrents (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* et *CARD11*). Le modèle a identifié un groupe à risque élevé et un groupe à risque faible, avec une survie sans échec au traitement à cinq ans de 38 % contre 77 %, respectivement. Le M7-FLIPI a permis de reclasser environ la moitié des patients ayant un score FLIPI de risque élevé dans la catégorie M7-FLIPI à faible risque en raison de la présence de mutations à risque favorable, en particulier dans *EZH2*. Dans une analyse distincte de l'essai GALLIUM, le M7-FLIPI n'avait cependant pas de valeur pronostique chez les patients traités par la bendamustine, probablement en raison d'une inversion de l'impact pronostique des mutations *EZH2* dans ce contexte⁷. À la lumière de cette donnée et des limites de l'accès au séquençage de l'ADN, le M7-FLIPI n'est pas actuellement utilisé dans la pratique clinique courante au Canada.

Aucun de ces modèles n'a été validé en tant qu'outil pour sélectionner ou adapter le traitement dans le LF. Par ailleurs, ils ne sont pas utilisés de manière dynamique tout au long de l'évolution de la maladie d'un patient. Une progression de la maladie dans les 24 mois suivant la chimio-immunothérapie de première ligne (POD24) est un facteur de mauvais pronostic qui prédit une SG inférieure⁸. Actuellement, le FLIPI et le FLIPI2 sont couramment utilisés pour établir un

Stade	Traitement recommandé	Traitements alternatifs	Commentaires
1 ou 2 contiguës et tumeur faible volume	IFRT	Observation Rituximab	24 Gy en 12 fractions ont un taux de guérison plus élevé ¹⁰ , mais 4 Gy en 2 fractions est efficace en palliation ¹¹
Stade 2 non contigu ou fort volume (> 3 cm)	Observation	IFRT palliative Rituximab monothérapie	Entretien au rituximab peut être ajouté
Stade 3, 4 asymptomatique	Observation ¹⁴	Rituximab monothérapie ¹⁵	L'entretien peut être ajouté mais le retraitement à la rechute est acceptable ¹⁷
Stade 3, 4 symptomatique (critères du GELF)	BR ¹⁸	R-CHOP, R-CVP O-chimio et O en entretien est plus actif mais plus toxique ²³	Lénalidomide + rituximab n'est pas remboursé, option tout aussi efficace ²⁷
	Entretien au rituximab ²⁰	Entretien à l'obinutuzumab	Chez les patients présentant un risque élevé d'infections ou une RC en première ligne, ou en cas de pandémie, l'entretien peut être raccourci ou supprimé L'obinutuzumab est une option non remboursée qui ne peut pas être administrée en SC

Tableau 2. Thérapies de première intention acceptables au Canada; avec l'aimable autorisation de Jennifer Teichman, M.D., FRCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC et Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC.

Abréviations : BR : bendamustine + rituximab; IFRT : *involved-field radiation therapy* (radiothérapie du champ atteint); GELF : Groupe d'étude des lymphomes folliculaires; O : obinutuzumab; RC : réponse complète; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone; SC : sous-cutanée.

pronostic dans des contextes du monde réel, mais de nouveaux modèles dynamiques et adaptables au traitement sont nécessaires.

Approche thérapeutique globale

a. La maladie localisée :

Les rares patients qui se présentent avec un lymphome folliculaire localisé peuvent être traités par radiothérapie du champ atteint (IFRT) avec une visée curative. Toutefois, le suivi à long terme de ces patients a mis en évidence des rechutes tardives (≥ 10 ans) chez près de

50 % d'entre eux. Les récurrences se produisent généralement en dehors des champs d'irradiation, chez les patients dont les tumeurs initiales étaient plus volumineuses, et sont plus susceptibles de se produire chez les patients de stade 2 comparativement au stade 1 de la maladie⁹. Une stadification par tomographie par émission de positons (TEP) avant le traitement permet de surclasser certains patients et de mieux identifier ceux dont la maladie est localisée. Des taux de réponse élevés et des rémissions durables peuvent être obtenus avec une faible dose d'IFRT (4 Gy en deux fractions); mais des données randomisées suggèrent que 24 Gy en 12 fractions



P^rMINJUVI^{MC} bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats des études pour vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être informés de cette autorisation de mise en marché avec conditions.

MINJUVI^{MC}
tafasitamab pour injection
200 mg/fiole

VISEZ MINJUVI^{MC} ET LA LÉNALIDOMIDE

Une option de traitement indiquée pour le LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions¹

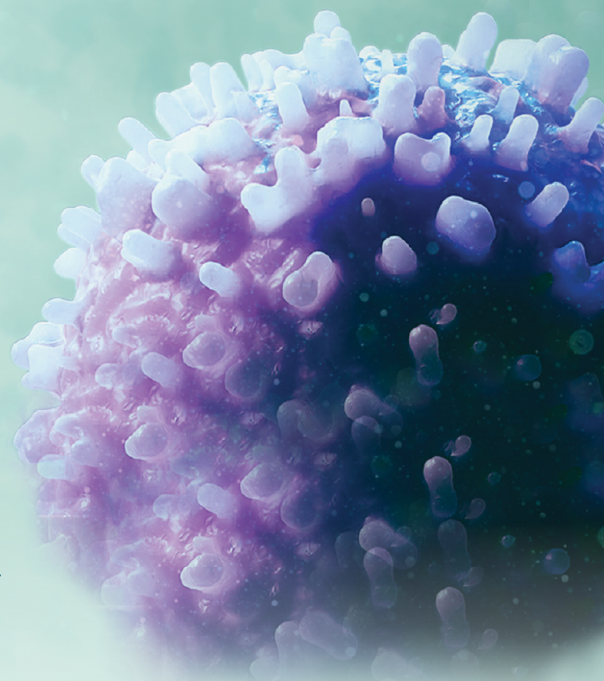
MINJUVI^{MC} (tafasitamab pour injection) est indiqué en association avec la lénalidomide pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, y compris le LDGCB découlant d'un lymphome de faible grade, qui ne sont pas admissibles à une AGCS¹.

► **Offert au Canada et indiqué comme traitement de deuxième intention** du LDGCB récidivant ou réfractaire, sans autres précisions, chez les patients qui ne sont pas admissibles à une AGCS^{1,2}.



Pour obtenir de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au pdf.hres.ca/dpd_pm/00062839.PDF pour obtenir des renseignements importants sur les conditions d'utilisation clinique, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables, les interactions, la posologie, la surveillance et les épreuves de laboratoire qui ne sont pas abordés dans le présent document. Vous pouvez également vous procurer la monographie de produit par téléphone, au 1-833-309-2759, ou par courriel, à l'adresse medinfocanada@incyte.com.



Visitez notre centre de ressources pour avoir accès à des ressources supplémentaires et à des renseignements pour inscrire vos patients au programme de soutien aux patients Incyte Solutions^{MC} : www.IncyteOnco.ca.

Téléphone : 1-84-INCYTE-00 (1-844-629-8300)
Courriel : support@incytesolutions.ca
Télécopieur : 1-84-INCYTE-01 (1-844-629-8301)

LDGCB : lymphome diffus à grandes cellules B; AGCS : autogreffe de cellules souches.

Références : 1. Monographie de MINJUVI^{MC}. Incyte Corporation. 19 août 2021. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 4.2021. 5 mai 2021.

MINJUVI^{MC} (tafasitamab) est une marque de commerce de MorphoSys AG. Incyte détient les droits exclusifs de commercialisation au Canada. Incyte Solutions est une marque de commerce d'Incyte Biosciences Canada. Le logo d'Incyte est une marque déposée d'Incyte. © 2023, Incyte Corporation. Mars 2023.



Incyte
Solutions^{MC}
Programme de soutien



pourraient être plus efficaces pour prévenir les rechutes^{10,11}. Les alternatives comprennent une observation pour les patients asymptomatiques, en particulier pour les patients plus âgés, ou l'amorce d'une chimiothérapie pour les patients symptomatiques à un stade précoce avec une maladie volumineuse ou non contiguë.

b. La maladie avancée avec une faible masse tumorale :

Ces patients peuvent faire l'objet d'une surveillance vigilante sans traitement. Trois essais contrôlés randomisés n'ont montré aucun avantage de survie entre une amorce précoce et une amorce tardive du traitement chez les patients asymptomatiques¹²⁻¹⁴. La surveillance vigilante a été comparée au rituximab en monothérapie, avec ou sans entretien au rituximab¹⁵. Le temps avant le prochain traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) a été retardé dans les deux groupes ayant reçu du rituximab et la qualité de vie s'est améliorée dans le groupe ayant reçu le rituximab en entretien. Dans le contexte canadien, l'induction au rituximab chez les patients asymptomatiques est plus rentable que l'observation vigilante ou l'induction au rituximab suivi de l'entretien¹⁶; mais on peut se demander si le fait de retarder le temps au prochain traitement est cliniquement important. L'essai RESORT a montré que le retraitement au rituximab chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé et de faible volume préalablement traitée au rituximab est aussi efficace pour retarder le moment de la chimiothérapie que le rituximab en entretien, mais qu'il nécessite beaucoup moins de rituximab¹⁷.

c. La maladie avancée avec masse tumorale volumineuse :

Le traitement de la maladie avancée avec une masse tumorale volumineuse est souvent retardé jusqu'à ce que l'un des critères du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) soit rempli¹³. La chimiothérapie de référence pour les patients atteints d'une maladie avancée symptomatique est la bendamustine en association avec le rituximab (BR), dans la plupart des territoires géographiques. Dans les essais StIL et BRIGHT, le BR a été plus performant que le R-CHOP avec un profil de toxicité plus favorable^{18,19}. La lymphopénie et la propension aux infections sont accrues avec le BR. L'essai PRIMA a démontré un bénéfice de SSP pour le rituximab en entretien après le CVP ou le CHOP. En effet, 51 % des patients ayant reçu un entretien étaient toujours en vie sans progression

à 10 ans^{20,21}. On ne sait pas si le rituximab en entretien améliore la SSP après un traitement par le BR. Le rituximab en monothérapie suivi de quatre autres perfusions en entretien tous les deux mois peut produire des rémissions durables chez un sous-ensemble de patients naïfs de chimiothérapie et dont la maladie ne progresse pas rapidement²².

L'obinutuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 modifié par glyco-ingénierie, a été comparé au rituximab en association avec la bendamustine, le CVP ou le CHOP, comme traitement de première ligne dans l'essai de phase III GALLIUM²³. L'obinutuzumab a démontré une amélioration modeste de la SSP (SSP à 3 ans de 80 % contre 73,3 %, $p = 0,66$), des taux plus élevés de maladie résiduelle minimale (MRM) et de négativité de la TEP, ainsi qu'une diminution de la progression de la maladie dans les deux ans (POD24), comparativement au rituximab. Dans cet essai, la SG n'était pas différente entre les deux groupes. L'obinutuzumab a été associé à plus d'effets indésirables de grade ≥ 3 plus fréquents (76 % contre 67,8 %), d'effets indésirables graves (46,1 % contre 39,9 %) et de réactions liées à la perfusion (59 % contre 48,9 %, $p = 0,001$). Le remboursement de l'obinutuzumab n'a pas été recommandé pour une utilisation dans le traitement de première ligne du LF au Canada en raison de ces avantages différentiels modestes et de son profil de toxicité plus élevé.

Les résultats pharmacocinétiques et cliniques sont comparables entre le rituximab intraveineux et le rituximab sous-cutané, mais une formulation sous-cutanée de l'obinutuzumab n'existe pas.

Le rituximab a également été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LF symptomatique de stade avancé. Dans l'étude SAKK, 64 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ont été répartis aléatoirement à quatre doses de rituximab en monothérapie, sans ou avec quatre doses supplémentaires administrées à des intervalles de deux mois²². La survie sans événement était plus longue dans le bras rituximab à 8 doses; 45 % des patients ne présentaient aucune progression de la maladie à 8 ans, ce qui suggère que cette thérapie pourrait être proposée aux patients atteints de LF de stade avancé dans les cas où une réponse rapide à la thérapie n'est pas nécessaire.

La radio-immunothérapie a été étudiée comme traitement de première ligne du LF, à la fois en monothérapie et comme traitement

adjuvant après une chimiothérapie initiale pour une maladie symptomatique avancée. Le Bexxar (tositumomab-¹³¹I) n'a pas amélioré la SSP par rapport au rituximab après la chimiothérapie R-CHOP. Le Zévalin (ibritumomab tiuxétan-⁹⁰Y) a permis d'améliorer la SSP de 36 mois par rapport au placebo après une chimiothérapie d'association, mais la plupart des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie combinée au rituximab initialement. Compte tenu des limites des résultats mentionnés ci-dessus, la radio-immunothérapie n'a pas été largement utilisée²⁵.

Bien qu'une longue SSP ait été observée après une thérapie de première ligne à haute dose et une autogreffe de cellules souches - 50 % des patients étaient exempts de la maladie à 10 ans - aucun plateau dans la courbe de survie n'a été documenté²⁶. Une incidence relativement élevée de seconds cancers, y compris des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et des tumeurs solides, ont en outre refroidi l'enthousiasme pour cette approche.

d. Des thérapies ciblées exemptes de chimiothérapie :

L'essai RELEVANCE a comparé le rituximab et la lénalidomide (R2) à la R-chimiothérapie (au choix du chercheur : CHOP [72 %], bendamustine [23 %] ou CVP [5 %])²⁷. La SSP à 6 ans était de 60 % pour le R2 et de 59 % pour la R-chimiothérapie, et la SG à 6 ans était identique, soit de 59 %, dans les deux groupes. On a observé davantage de cytopénies, de fatigue, de nausées, de vomissements et de neuropathies périphériques dans le groupe traité par R-chimiothérapie, tandis que le groupe R2 présentait davantage de diarrhées, d'éruptions cutanées et de réactions cutanées. Ces résultats suggèrent que le R2 est une option sans chimiothérapie avec des résultats similaires à ceux de la chimiothérapie et qu'il pourrait bien convenir aux patients plus fragiles ou plus âgés. L'association de la lénalidomide et du rituximab a également été comparée au rituximab en monothérapie dans l'étude SAKK35/10 pour les patients symptomatiques de stade avancé²⁸. Une dernière mise à jour présentée à la réunion annuelle 2023 de l'*American Society of Hematology* (ASH) a montré une SSP médiane de 9,3 ans dans le groupe lénalidomide-rituximab contre 2,3 ans dans le groupe rituximab en monothérapie²⁹. Bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'une randomisation, l'essai de phase Ib/II GALEN, portant sur le traitement par lénalidomide et obinutuzumab, a donné des résultats

impressionnants, avec un taux de réponse globale (TRG) de 92 % et une réponse complète (RC) à 30 mois de 63 %, comparativement à 48 % dans l'essai RELEVANCE³⁰.

Les inhibiteurs de la BTK ont été étudiés en association avec des anticorps monoclonaux anti-CD20 en première ligne, bien qu'ils aient obtenu une activité limitée en monothérapie dans la maladie récidivante. Dans l'essai de phase II PCYC-1125-CA, l'association ibrutinib et rituximab a été comparée à un traitement initial de deux mois d'ibrutinib suivi de l'association ibrutinib et rituximab³¹. Dans le bras en association dès le départ, le TRG était de 85 % (RC de 40 %), avec une SSP à 30 mois de 67 %, ce qui est inférieur à la SSP observée dans l'essai RELEVANCE avec le R2. Les effets indésirables des inhibiteurs de la BTK comprenaient des saignements chez 40 % des patients, bien que des saignements de grade 3-4 ne soient survenus que chez 2,5 % d'entre eux, et des événements cardiaques chez 14 % des patients.

Des essais sont en cours portant sur différentes durées de traitement avec le rituximab et l'ibrutinib, ainsi qu'avec l'obinutuzumab associé au vénétoclax.

e. De nouveaux agents ciblés en première ligne de traitement :

Une tentative a été faite pour intensifier le traitement avec des thérapies ciblées chez les patients à risque élevé en première ligne. Le tazémétostat a montré une activité dans le LF récidivant et réfractaire - en particulier chez les patients atteints d'une maladie avec *EZH2* muté³². Un résumé récent présenté à la réunion annuelle de l'ASH 2023 a examiné le R-CHOP et le tazémétostat (un inhibiteur d'*EZH2*), suivi d'un entretien avec le tazémétostat et le rituximab en première ligne pour le LF à risque plus élevé. Soixante-dix-neuf pour cent des patients ont obtenu une réponse métabolique complète après le traitement d'induction, et les taux de SSP et de SG à 18 mois étaient respectivement de 89,3 % et 98,3 %³³.

Des essais de phase I et II précoces examinent actuellement de nouvelles immunothérapies telles que les anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE) en première ligne de traitement. Le mosunétuzumab sous-cutané a été administré en monothérapie pendant 8 cycles à des patients atteints de LF de stade II à IV et dont les indications de traitement sont basées sur les critères du GELF. Sur les 26 patients dont

la réponse a pu être évaluée jusqu'à présent, le meilleur TRG était de 96 % et la RC de 81 %³⁴. Une étude similaire est actuellement en cours sur le mosunétuzumab en association avec la lénalidomide pour 12 cycles. Chez 27 patients évaluables à ce jour, le TRG était de 88,9 % et le taux de RC de 81,5 %³⁵. Environ la moitié des patients ont développé un syndrome de libération de cytokines (SLC) dans les deux essais, mais tous les cas étaient de faible gravité. Malgré ces résultats prometteurs, le suivi actuel est court et les anticorps bispécifiques ne sont pas encore approuvés en première ligne par Santé Canada. Le **Tableau 3** résume les essais cliniques en cours et terminés pour les nouveaux agents en première ligne de traitement, ainsi que les traitements prometteurs pour le LF en rechute/réfractaire.

f. La thérapie d'entretien :

Le LF de stade avancé étant incurable, des stratégies visant à retarder la rechute ont été mises en œuvre, principalement avec des anticorps monoclonaux anti-CD20. Plusieurs essais ont montré que le rituximab en entretien améliorait les résultats des patients atteints de LF symptomatique avec une forte masse tumorale après diverses combinaisons de R-chimiothérapie. Le suivi à plus long terme de l'essai PRIMA a montré une SSP médiane de 10,5 ans contre 4,1 ans en faveur du rituximab en entretien. La SG n'a pas été améliorée. Une méta-analyse portant sur 2 315 patients issus de 11 essais randomisés a montré un bénéfice de SG pour le traitement d'entretien³⁶. Le bénéfice de SG était le plus important chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien au rituximab après un traitement de deuxième intention. Toutefois, des toxicités sont associées au traitement d'entretien par le rituximab, notamment la déplétion des lymphocytes B, l'hypogammaglobulinémie et, rarement, la neutropénie et la pneumonite liée à l'immunité. La déplétion des cellules B réduit la réponse immunitaire à la vaccination active, et seuls 10 % des patients ont présenté une réponse primaire à la vaccination contre la COVID-19 ou la grippe³⁷.

Le traitement d'entretien, adapté selon le risque, a été évalué dans l'essai FOLL12³⁸. Plus de 800 patients atteints de LF avec une forte charge tumorale et ayant reçu soit R-CHOP ou BR ont été évalués par TEP. Les patients ayant obtenu une réponse métabolique complète ont été randomisés pour recevoir quatre doses de rituximab en entretien si la maladie résiduelle

minimale était positive par test moléculaire pour *BCL2/IGH*, ou pour ne plus recevoir de traitement si la MRM était négative. Ceux qui n'ont pas obtenu de réponse métabolique complète ont été traités par radio-immunothérapie, puis par rituximab en entretien. La SSP était inférieure chez ceux qui n'avaient pas reçu de rituximab en entretien.

g. La prise en charge de l'hypogammaglobulinémie :

L'exposition à un traitement à base d'anti-CD20 augmente le risque d'hypogammaglobulinémie et d'infections, et ce risque est encore accru par un traitement d'entretien³⁹. Ceci est particulièrement pertinent à l'ère de la COVID-19, où l'utilisation récente d'anti-CD20 et la présence d'hypogammaglobulinémie ont été associées à de moins bons résultats après l'infection par le virus de la COVID-19^{40,41}. Des taux faibles de toutes les immunoglobulines peuvent être observés après le traitement. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées (IgIV/IgSC) n'est disponible que pour des taux faibles d'IgG et n'aura pas d'effet sur les IgA ou les IgM. L'hypogammaglobulinémie asymptomatique ne nécessite pas de traitement. Le traitement de reconstitution par immunoglobulines est recommandé en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique, définie comme des patients ayant deux infections graves ou plus en l'espace d'un an⁴². La dose initiale typique est de 400 à 600 mg/kg par mois pour les IgIV, ou de 100 à 200 mg/kg par semaine pour les IgSC. Il existe peu de données concernant la durée du traitement, certaines sources suggérant que le traitement de reconstitution par immunoglobulines peut être interrompu 9 à 12 mois après l'arrêt du traitement par anti-CD20, avec une réévaluation des IgG et de l'état clinique 3 à 4 mois plus tard⁴³.

h. La réponse vaccinale après une thérapie entraînant une déplétion des lymphocytes B :

L'altération de la réponse au vaccin est une considération importante et doit être discutée avec les patients lorsqu'une thérapie anti-CD20 leur est proposée. Une méta-analyse portant sur 905 patients ayant reçu un traitement anti-CD20 a mis en évidence des taux de séroconversion médiocres, allant de 0 à 25 %, pour toutes les vaccinations étudiées, y compris les vaccinations contre la grippe saisonnière et le pneumocoque⁴⁴. Perry *et al.* ont montré que les patients atteints

Classe de médicament	Régime (nom de l'essai)	Contexte	Type d'étude
Immunomodulateurs <ul style="list-style-type: none"> Lénalidomide 	Lénalidomide + rituximab (RELEVANCE) Lénalidomide + obinutuzumab	Première ligne Première ligne	Phase III Phase II
Inhibiteurs de la BTK <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Acalabrutinib Zanubrutinib 	Ibrutinib + rituximab (PERSPECTIVE) Acalabrutinib +/- rituximab Zanubrutinib	Première ligne R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase III Phase Ib Phase I/II
Inhibiteurs de la PI3K <ul style="list-style-type: none"> Idélalisib Duvélisib Copanisib Umbralisisib 	Idélalisib Duvélisib (DYNAMO) Copanisib (CHRONOS-1) Copanisib + rituximab (CHRONOS-3) Umbralisisib (UNITY-NHL)	R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase II Phase II Phase II Phase III Phase Ib
Inhibiteurs de BCL2 <ul style="list-style-type: none"> Vénétoclax 	Vénétoclax + BO (PrECOG-0403) Vénétoclax + obinutuzumab (LEVERAGE) Vénétoclax + R-CHOP ou G-CHOP (CAVALLI) Vénétoclax + BR (CONTRALTO) Vénétoclax	Première ligne Première ligne Première ligne ou 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur R/R	Phase II Phase I/II Phase Ib Phase II Phase I
Inhibiteurs de EZH2 <ul style="list-style-type: none"> Tazémétostat 	Tazémétostat Tazémétostat + rituximab (SYMPHONY-1)	R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase II Phase III
Anticorps monoclonaux <ul style="list-style-type: none"> Tafasitamab (anti-CD19) Magrolimab (anti-CD47) 	Tafasitamab + lénalidomide + rituximab Magrolimab + rituximab Magrolimab + vénétoclax + obinutuzumab (VENOM)	R/R ≥ 1 tx antérieur R/R R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase III Phase 1b/II Phase I
Conjugués anticorps-médicaments <ul style="list-style-type: none"> Polatuzumab védotine (anti-CD79b) Loncastuximab tésirine (anti-CD19) 	Polatuzumab védotine + rituximab Polatuzumab védotine + lénalidomide + obinutuzumab Loncastuximab tésirine Loncastuximab tésirine + rituximab	R/R R/R ≥ 1 tx antérieur R/R R/R	Phase II Phase Ib/II Phase I Phase II

Classe de médicament	Régime (nom de l'essai)	Contexte	Type d'étude
Anticorps bispécifiques <ul style="list-style-type: none"> • Ciblant le CD19 • Ciblant le CD20 	Blinatumomab Mosunétuzumab + polatuzumab védotine Mosunétuzumab Glofitamab +/- obinutuzumab Épcoritamab + rituximab +/- lénalidomide (EPCORE NHL-2) Odronextamab (ELM-1)	R/R ≥ 1 tx antérieur Première ligne R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 1 tx antérieur Première ligne R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase I Phase II Phase II Phase I Phase Ib/II Phase I
Thérapie par cellules CAR-T	Axicabtagène cileleucel (ZUMA-5) Tisagenlecleucel (ELARA) Lisocabtagène maraleucel (TRANSCEND)	R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R	Phase II Phase II Phase II
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	Pembrolizumab + rituximab	R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase II

Tableau 3. Traitements futurs prometteurs; essais cliniques terminés ou en cours en première ligne, et études sélectionnées en rechute/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Jennifer Teichman, M.D., *FRCCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCCPC et Neil L. Berlinstein, M.D., FRCCPC.*

Abréviations : **BO** : bendamustine + obinutuzumab; **BR** : bendamustine + rituximab; **BTK** : Bruton's tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton); **G-CHOP** : obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **PI3K** : phosphoinositide 3-kinase; **R-CHOP** : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **R/R** : récidivant/réfractaire; **tx** : traitement.^{42,43}

de lymphome qui avaient reçu un traitement anti-CD20 au cours des six mois précédents présentaient un taux de réponse aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 (mesuré par les titres d'anticorps) de seulement 7 %. En revanche, ceux qui avaient reçu un traitement anti-CD20 > 6 mois auparavant avaient un taux de réponse de 67 %; l'augmentation du temps écoulé depuis le dernier traitement anti-CD20 était associée à une amélioration de la réponse. Bien que la réponse des lymphocytes B soit altérée, il est possible que la vaccination contre la COVID-19 induise une réponse des lymphocytes T⁴⁵. Ainsi, bien qu'un traitement d'entretien à base d'anti-CD20 soit généralement administré lors d'un LF symptomatique de stade avancé afin de prolonger la SSP, une faible réponse au vaccin et le risque ultérieur d'infections doivent être discutés avec le patient, et le profil de risque individuel du patient doit être pris en compte, en particulier à l'ère de la COVID-19.

Conclusion

Bien que le lymphome folliculaire soit un lymphome indolent avec une excellente survie à long terme, la majorité des patients auront besoin de plusieurs lignes de traitement au cours de l'évolution de leur maladie. Les modèles pronostiques tels que le FLIPI ou le FLIPI-2 permettent d'identifier les personnes dont le pronostic est favorable ou défavorable, et celles dont l'issue est très défavorable sont identifiées par la POD24. Le BR suivi d'un entretien au

rituximab est la norme de soins pour les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, mais une approche thérapeutique individualisée doit inclure une évaluation du risque d'infection. Pour les patients fragiles ne pouvant tolérer la bendamustine, le rituximab, avec ou sans la lénalidomide est une option à envisager. De nouveaux agents, dont les inhibiteurs d'EZH2 et les anticorps bispécifiques, pourraient jouer un rôle de premier plan à l'avenir, mais les données randomisées de phase III font actuellement défaut. Le suivi à long terme des patients traités en première intention doit inclure la surveillance des signes et symptômes de transformation histologique et des complications de l'hypogammaglobulinémie. Il est peu probable que les patients traités par des anticorps monoclonaux anti-CD20 développent des réponses immunitaires protectrices contre les vaccins antimicrobiens pendant au moins 6 mois après la dernière dose de traitement.

Auteur correspondant :

Neil Berinstein, M.D., FRCPC, ABIM

Courriel : neil.berinstein@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers :

N.B. : Financement à la recherche : AstraZeneca.

S.H. : Aucun.

J.T. : Aucun.

Références

- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
- Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucort-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-22.
- Julia E, Salles G. EZH2 inhibition by tazemetostat: mechanisms of action, safety and efficacy in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Future Oncol*. 2021;17(17):2127-40.
- Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684-93.
- Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1219-27.
- Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63.
- Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2474-80.
- Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
- Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT, Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
- Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35.
- Prica A, Chan K, Cheung M. Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis. *Cancer*. 2015;121(15):2637-45.
- Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3096-102.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
- Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-24.
- Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4.
- Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.

24. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Mercadal S, Sritanaratkul N, Solal-Celigny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e272-e82.
25. Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med*. 2010;40(2):122-35.
26. Bhatt VR, Armitage JO. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(1):57-66.
27. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3239-45.
28. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Ostensstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood*. 2019;134(4):353-62.
29. Zucca E, Schaer S, Vanazzi A, Østensstad B, Mey U, Rauch D, et al. Long-Term Efficacy of a 6-Month Regimen of Rituximab and Lenalidomide in Follicular Lymphoma Patients in Need of First Therapy: Updated Analysis of the SAKK 35/10 Randomized Trial. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):295.
30. Bachy E, Houot R, Feugier P, Bouabdallah K, Bouabdallah R, Virelizier EN, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood*. 2022;139(15):2338-46.
31. Fowler NH, Nastoupil L, De Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen R, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;189(4):650-60.
32. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1433-42.
33. Ysebaert L, Lemonnier F, Brisou G, Casasnovas O, Pica GM, Bachy E, et al. Tazemetostat in Combination with R-CHOP in Patients with High-Risk, Frontline Follicular Lymphoma (Epi-RCHOP): A Phase II Study from the Lysa. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):297.
34. Falchi L, Okwali M, Ghione P, Owens C, Hamlin PA, Lue JK, et al. Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):604-.
35. Morschhauser F, Patel K, Bobillo S, Cordoba R, Eyre TA, Bishton M, et al. Preliminary Findings of a Phase Ib/II Trial Indicate Manageable Safety and Promising Efficacy for Mosunetuzumab in Combination with Lenalidomide (M+Len) in Previously Untreated (1L) Follicular Lymphoma (FL). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):605-.
36. Chu Y, Liu Y, Yu Z, Zhan L, Lu T, Jiang Y, et al. Maintenance and consolidation strategies for patients with untreated advanced follicular lymphoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2023.
37. Diefenbach C, Caro J, Koide A, Grossbard M, Goldberg JD, Raphael B, et al. Impaired Humoral Immunity to SARS-CoV-2 Vaccination in Non-Hodgkin Lymphoma and CLL Patients. *medRxiv*. 2021.
38. Luminari S, Manni M, Galimberti S, Versari A, Tucci A, Boccomini C, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):729-39.
39. Fischer T, Ni A, Bantilan KS, Soumerai JD, Alperovich A, Batlevi C, et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):573-82.
40. Scarpa R, Dell'Edera A, Felice C, Buso R, Muscianisi F, Finco Gambier R, et al. Impact of Hypogammaglobulinemia on the Course of COVID-19 in a Non-Intensive Care Setting: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022;13:842643.
41. Dulery R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96(8):934-44.
42. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 2018;32(2):106-15.
43. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1525-60.
44. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. *Blood Adv*. 2021;5(12):2624-43.
45. Fabris M, De Marchi G, Domenis R, Caponnetto F, Guella S, Dal Secco C, et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. *J Autoimmun*. 2022;129:102827.
46. Gordon MJ, Smith MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure? *Blood Rev*. 2023;57:100992.
47. Rivero A, Mozas P, Magnano L, Lopez-Guillermo A. Novel targeted drugs for follicular and marginal zone lymphoma: a comprehensive review. *Front Oncol*. 2023;13:1170394.

MAINTENANT INDIQUÉ dans le LF

BRUKINSA : LE SEUL INHIBITEUR DE LA BTK INDIQUÉ DANS CINQ DIFFÉRENTS CANCERS HÉMATOLOGIQUES À CELLULES B

LLC

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE
CHRONIQUE

LF

LYMPHOME
FOLLICULAIRE

LCM

LYMPHOME À CELLULES
DU MANTEAU

LZM

LYMPHOME DE LA
ZONE MARGINALE

MW

MACROGLOBULINÉMIE
DE WALDENSTRÖM

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ

BRUKINSA (zanubrutinib) est indiqué :

- pour le traitement des patients adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström (MW)
- pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome à cellules du manteau (LCM) ayant reçu au moins un traitement antérieur
- pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20
- pour le traitement d'adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints du lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a après au moins 2 traitements systémiques antérieurs

Veillez consulter la monographie de produit de BRUKINSA au BRUKINSA.ca/MP pour des informations importantes concernant :

- Les contre-indications chez les patients qui présentent une hypersensibilité au zanubrutinib ou à l'un des ingrédients de la préparation
- Les mises en garde et précautions les plus importantes concernant la supervision par un professionnel de la santé et les hémorragies graves
- Les autres mises en garde et précautions pertinentes concernant : les deuxième cancers primitifs; la fibrillation et le flutter auriculaire; la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines; les cytopénies; les infections; le syndrome de lyse tumorale; les considérations péri-opératoires; les effets sur la fertilité; le risque tératogène; l'allaitement durant un traitement par BRUKINSA, la maladie pulmonaire interstitielle (MPI) et les hémorragies
- L'utilisation clinique, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les considérations posologiques

La monographie de produit est également disponible en téléphonant au 1-877-828-5598.

BTK = *Bruton's tyrosine kinase* (tyrosine kinase de Bruton).

Référence : 1. Monographie de produit BRUKINSA (zanubrutinib). BeiGene Canada. 31 janvier 2024.



Visitez le BRUKINSA.ca/fr
pour explorer les données.

BRUKINSA et BeiGene sont des marques déposées détenues par BeiGene, Ltd. ou ses affiliés.
© BeiGene, Ltd. 2024. Tous droits réservés.
0224-BRU-PRC-032

 **Pr Brukinsa**[®]
zanubrutinib 80 mg capsules

À propos de l'auteur



Adam J. Olszewski, M.D.

Le Dr Adam Olszewski est professeur agrégé de médecine à la *Warren Alpert Medical School* de l'Université Brown et oncologue spécialisé dans la prise en charge des lymphomes. Le Dr Olszewski pratique au *Lifespan Cancer Institute du Rhode Island Hospital*, à Providence (RI). Il est chercheur boursier de l'*American Cancer Society* et boursier en recherche clinique de la Société de leucémie et lymphome. Ses recherches ont également été soutenues par l'*American Society of Hematology* et les *National Institutes of Health*. Ses intérêts portent sur les essais cliniques et les études observationnelles, en particulier sur le développement d'immunothérapies et d'approches moléculaires ciblées pour le traitement du lymphome non hodgkinien, ainsi que sur les corrélats moléculaires de la réponse à ces thérapies.

Affiliation de l'auteur : Département de médecine, *Alpert Medical School* de l'Université Brown, Providence, Rhode Island, É.-U.

Division de l'hématologie-oncologie, *Rhode Island Hospital*, Providence, Rhode Island, É.-U

Lymphome de Burkitt : Le défi de la guérison

Adam J. Olszewski, M.D.

Introduction

Le lymphome de Burkitt (LB) occupe une position unique en tant que la néoplasie à cellules B matures la plus agressive parmi les multiples sous-types de lymphome non hodgkinien (LNH). Nommé en l'honneur du médecin britannique qui a décrit pour la première fois en 1958 des tumeurs de la mâchoire et de l'abdomen à croissance rapide chez des enfants ougandais, le LB est aujourd'hui considéré comme un lymphome hautement prolifératif prenant son origine des cellules B de la zone sombre du centre germinatif. Le LB est associé à la lésion génomique caractéristique (le réarrangement de *IG ;MYC*) et survient dans des contextes épidémiologiques et cliniques spécifiques¹⁻⁴.

Par le passé, le LB était classé en 3 formes soient : « endémique » (fréquent dans la bande équatoriale, associé au virus d'Epstein-Barr [VEB] et aux infections paludéennes, et principalement pédiatrique), « associé à l'immunodéficience » (chez les personnes infectées par le VIH ou ayant des antécédents de transplantation d'organes solides), ou « sporadique » - qui comprend

80 % des cas observés au Canada et aux États-Unis (É.-U.). La classification actuelle des lymphomes de l'Organisation mondiale de la Santé a toutefois abandonné ces termes descriptifs et recommande plutôt de décrire le LB en fonction de la présence ou de l'absence du VEB dans la tumeur, ce qui est plus pertinent d'un point de vue biologique⁵.

L'incidence du lymphome de Burkitt, normalisée selon l'âge, est de 4 par million d'années-personnes. L'âge médian au moment du diagnostic est de 40 ans et l'incidence est trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes⁶. L'incidence présente un pic dans l'enfance, un autre autour de 40 ans pour les hommes (en partie dû à l'association avec le VIH), puis elle augmente régulièrement après 60 ans, reflétant la sénescence du système immunitaire.

Le LB se présente souvent sous forme d'urgences cliniques, ce qui souligne l'importance d'en reconnaître rapidement les symptômes afin d'établir un diagnostic et débiter promptement une thérapie. Les patients atteints de LB présentent une maladie ganglionnaire à

croissance rapide, souvent disséminée dans les organes extraganglionnaires. Environ 20 % des cas de LB peuvent ressembler à une leucémie lymphoblastique aiguë, avec une atteinte étendue de la moelle osseuse, du sang et souvent du système nerveux central (SNC). Le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) est généralement élevé et certains patients peuvent développer spontanément un syndrome de lyse tumorale (SLT) avec une hyperkaliémie, une hyperuricémie et une insuffisance rénale qui peuvent menacer le pronostic vital, avant même le début du traitement. Dans une étude récente portant sur 641 adultes américains atteints de LB, 78 % des patients avaient une maladie de stade 3 ou 4, 43 % avaient ≥ 2 sites extraganglionnaires d'atteints, 35 % avaient une maladie médullaire et 19 % présentaient une infiltration du SNC (Figure 1A)⁷. Curieusement, environ 15 % des patients se présentent avec une seule tumeur de grande taille au niveau de l'intestin iléo-cæcal qui peut s'étendre aux ganglions lymphatiques régionaux, ce qui peut suggérer un cancer du côlon. Chez ces patients, une chirurgie initiale peut être pratiquée en raison d'une obstruction ou d'une perforation intestinale soudaine, avec parfois une résection complète de la tumeur associée au LB. La position iléo-cæcale, ainsi que les autres emplacements connus des tumeurs primaires dans la mâchoire ou dans les seins des femmes qui allaitent, reflète hypothétiquement des erreurs génomiques survenant lorsque les cellules B effectuent une commutation de classe d'immunoglobulines pour devenir des IgA dans ces organes².

Le bilan médical initial d'un patient suspecté d'être atteint de LB est souvent réalisé lors d'une hospitalisation en raison de l'augmentation rapide et constante de la charge liée au lymphome. L'utilisation précoce de corticostéroïdes après ou même avant la biopsie de diagnostic peut sauver la vie du patient. Ce traitement nécessite cependant un suivi clinique étroit et une surveillance rigoureuse des analyses de laboratoire en raison du risque de SLT. Les examens diagnostiques impliquent généralement une biopsie de la masse ganglionnaire ou extraganglionnaire, bien que l'examen médullaire ou même du sang périphérique ou du liquide céphalorachidien (par cytométrie de flux) puisse permettre d'établir le diagnostic. La présence de cellules lymphomateuses vacuolisées et un immunophénotype caractéristique confirmant un réarrangement de *MYC* suggèrent un

lymphome de Burkitt. Un bilan complémentaire d'analyses de laboratoire doit comprendre une évaluation de la formule sanguine complète, des fonctions rénales et hépatiques, de la lactate déshydrogénase (LDH), et des sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. La stadification radiologique repose souvent sur l'imagerie par tomодensitométrie ou, lorsque cela est possible, par tomographie par émission de positons (TEP), avec une évaluation plus poussée d'une possible atteinte du sang/de la moelle osseuse et un prélèvement obligatoire du liquide céphalorachidien pour exclure une invasion du système nerveux central (SNC).

L'histopathologie du LB est distincte, révélant un infiltrat dense et monotone de « cellules bleues » composé de cellules B de taille moyenne avec une activité mitotique importante, et des macrophages à corps tingibles qui créent l'aspect caractéristique de « ciel étoilé » sur une vue en faible grossissement. Les cellules du LB expriment fortement les CD10, CD19, CD20 et le BCL6 (*B-cell lymphoma 6*), affirmant leur origine de cellules B du centre germinal. À l'inverse, elles ne doivent pas exprimer le BCL2 (*B-cell lymphoma 2*), le CD5 ou la désoxynucléotidyl transférase terminale (TdT), facilitant une différenciation rapide du lymphome/leucémie lymphoblastique B ou du lymphome à cellules du manteau à variants blastoïdes. Compte tenu des chevauchements morphologiques et immunophénotypiques entre le LB et d'autres lymphomes à cellules B de haut grade (LCBHG), il est important de confirmer le diagnostic de réarrangement de *MYC* par une analyse chromosomique ou par une hybridation fluorescente *in situ* (FISH). Environ 80 % des lymphomes de Burkitt présentent le réarrangement typique t(8;14)(q24;q32) *IGH::MYC*, tandis que la plupart des autres impliquent des translocations vers des loci d'immunoglobulines à chaîne légère³. L'absence d'autres anomalies du caryotype, en particulier l'absence de translocations concomitantes de *BCL2* ou *BCL6* ou d'altérations du nombre de copies, permet de différencier le LB des LCBHG avec réarrangements *MYC* et *BCL2* ou des LCBHG sans autre précision. Certains cas de LB peuvent être négatifs à la recherche d'une translocation de *MYC*, ce qui nécessite des examens complémentaires pour exclure des entités rares telles que le LCBHG avec aberration 11q. Des études de séquençage ont permis d'identifier des mutations somatiques récurrentes dans le LB, notamment *TCF3*, *ID3*, *TP53*, *DDX41*, *CCND3* ou *FOXO1*, qui contribuent

à notre compréhension de la nature hautement proliférative du LB, de sa dépendance à l'égard de signaux intracellulaires spécifiques et du rôle de l'infection au VEB dans la genèse du lymphome^{2,3,8}.

Malheureusement, les progrès de la biologie moléculaire ne se sont pas encore traduits par des évaluations pronostiques ou des décisions thérapeutiques; lesquelles continuent de reposer sur les caractéristiques cliniques. Une analyse internationale poussée a permis d'identifier quatre facteurs pronostiques lors du diagnostic du LB (âge > 40 ans, mauvais état de performance, atteinte du SNC et LDH > 3x la limite supérieure de la normale). Ces facteurs permettent une stratification du pronostic clinique pour les adultes atteints de LB. Par exemple, la survie sans progression à long terme varie de 92 % pour les patients ne présentant aucun facteur de risque, à seulement 53 % pour ceux présentant deux facteurs ou plus⁹. Il est important de noter que l'infection au VIH ne semble pas compromettre de manière significative les résultats, peut-être parce que le LB survient chez des patients qui présentent une immunodéficience moins avancée (numération médiane des lymphocytes T CD4 d'environ 200 par mm³). De nombreux patients ont besoin d'une stabilisation initiale en raison d'un SLT ou d'une atteinte des organes, incluant une phase préalable prudente de réduction du volume tumoral (cytoréduction) à l'aide de corticostéroïdes (p. ex., dexaméthasone 20 mg par jour pendant 5 jours) avec ou sans cyclophosphamide fractionnée (p. ex., 200 mg/m² pendant 5 jours) afin de faciliter le bilan diagnostique et la préparation de la thérapie.

Les hématologues pédiatriques traitent généralement les enfants et les adolescents atteints de LB à l'aide de chimiothérapies de courte durée et à haute intensité de dose, conçues pour les lymphomes à cellules B matures agressifs, quel que soit le sous-type histologique¹⁰. Ces régimes, qui comprennent du rituximab et des agents qui pénètrent le SNC, sont adaptés au risque, sont basés sur le fardeau de la maladie (stade, statut de la résection, atteinte médullaire et du SNC) et permettent d'obtenir une survie à long terme sans événement pour 94 % des enfants, même avec une maladie à haut risque¹¹. Pour les patients adultes, le traitement à visée curative implique également des régimes courts et de haute intensité de dose. Ces schémas sont toutefois associés à une toxicité plus élevée et à des résultats moins favorables chez les adultes que chez les enfants atteints de LB (**Figure 1B**)^{3,4,12}. Les

protocoles d'intensité standard tels que le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) peuvent être inadéquats et conduisent souvent à une chimiorésistance et à une progression précoce du LB. En Amérique du Nord, trois schémas d'immunochimiothérapie sont couramment utilisés, le choix dépendant de l'expertise locale. Ces schémas comprennent le R-CODOX-M/IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate, en alternance avec l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine)¹³⁻¹⁵, le R-hyperCVAD/MA (rituximab, cyclophosphamide hyperfractionnée, doxorubicine, vincristine et dexaméthasone, en alternance avec le méthotrexate et la cytarabine)¹⁶, et le DA-EPOCH-R (étoposide à dose ajustée, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab)^{15,17,18}. Des protocoles différents, mais conceptuellement similaires sont utilisés dans d'autres pays. Ils partagent le plan général d'intensité de la dose, incluent le rituximab et un traitement intrathécal et/ou systémique dirigé vers le SNC, et aucun traitement d'entretien. Le traitement peut être stratifié en fonction de la charge de la maladie, et il sera sensiblement raccourci pour les patients présentant des caractéristiques de faible risque, lesquelles sont définies de manière variable comme une tumeur unique ou localisée de stade 1 ou 2, de taille < 7 cm, avec des taux de LDH normaux et un bon état de performance. Le schéma R-CODOX-M permet de traiter le LB à faible risque avec 3 cycles de R-CODOX-M (en omettant la partie IVAC)¹³, tandis que le schéma DA-EPOCH-R est utilisé pour le faible risque (applicable si une réponse complète est confirmée par une TEP après les 2 cycles initiaux) comprend un total de 3 cycles de chimiothérapie avec double dose de rituximab, sans prophylaxie intrathécale pour le SNC^{17,18}. Les données comparatives prospectives entre les différents protocoles sont limitées. Des études observationnelles suggèrent toutefois qu'il n'y a pas de différence dans les résultats⁷ et un essai randomisé n'a montré aucune différence de survie entre les protocoles R-CODOX-M/IVAC et DA-EPOCH-R pour le LB à haut risque, avec une survie sans progression à 2 ans de 76 % et 70 %, respectivement. Cet essai n'avait toutefois pas la puissance nécessaire en raison d'un recrutement incomplet¹⁵. Quelques autres études d'observation montrent une mortalité liée au traitement plus élevée avec le protocole R-hyperCVAD/MA, qui nécessite un traitement prolongé et intensif⁷. Le protocole DA-EPOCH-R présente des

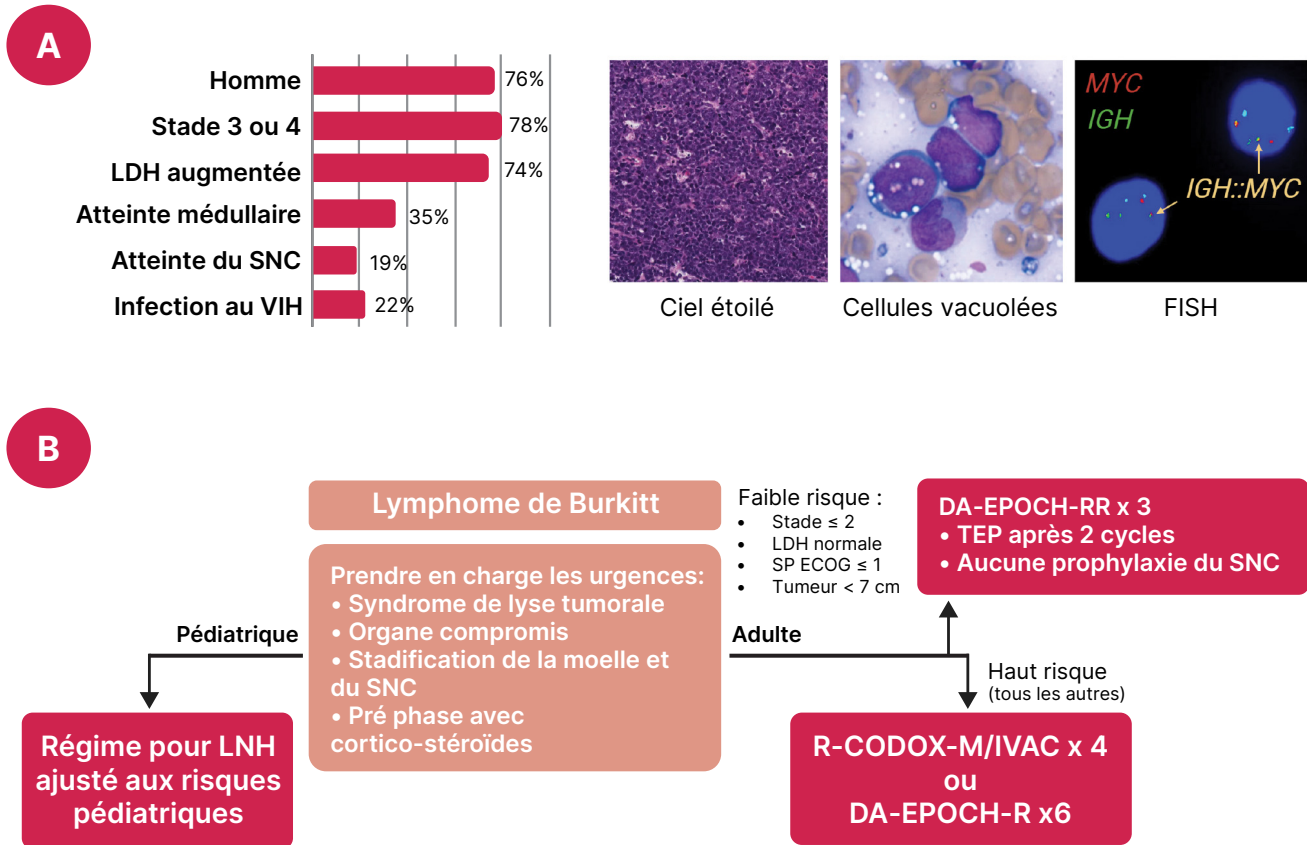


Figure 1. (A) Caractéristiques cliniques et pathologiques et **(B)** Algorithme de traitement du lymphome de Burkitt; figure créée en collaboration avec BioRender.com.

Abréviations : DA-EPOCH-R : étoposide à dose ajustée, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab; FISH : *fluorescence in situ hybridization* (hybridation *in situ* en fluorescence); LDH : lactate déshydrogénase; LNH : lymphome non hodgkinien; R-CODOX-M/IVAC : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate, en alternance avec l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine; SNC : système nerveux central; SP ECOG : statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; TEP : tomographie par émission de positons.

avantages pratiques significatifs en raison de son administration en ambulatoire et de sa toxicité plus faible, ce qui permet d'offrir un traitement curatif efficace aux patients âgés de plus de 60 ans et à ceux qui ne peuvent pas tolérer des régimes plus intensifs. Ce protocole ne comporte pas d'agents à forte dose pénétrant le SNC, ce qui nécessite une prophylaxie méticuleuse et intensive du SNC. L'utilisation de ce protocole peut donc s'avérer insuffisante dans le cas d'une atteinte du SNC, pour laquelle de nombreux cliniciens privilégient des schémas contenant de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine.

Les patients atteints de LB qui suivent un traitement à forte dose nécessitent des soins de soutien spécialisés afin d'offrir une administration sécuritaire et sans interruption du traitement. Le cycle initial de chimiothérapie est critique en raison de l'atteinte fréquente des organes au moment du diagnostic, des risques de lyse tumorale et de perforation intestinale, de cytopénie profonde en cas d'atteinte médullaire et d'un risque élevé de septicémie potentiellement mortelle. Les mesures de soutien pour les patients atteints de LB doivent toujours inclure l'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire (quel que soit l'âge), des prophylaxies antibactérienne,

antivirale et antipneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Les patients VIH positifs peuvent recevoir des protocoles intensifs standards tels que R-CODOX-M/IVAC ou DA-EPOCH-R; cependant, ils nécessitent une attention particulière concernant le risque d'infections opportunistes et les interactions entre la chimiothérapie et les agents antiviraux. Le LB est mieux traité dans les centres qui disposent d'une expertise dans la prise en charge de ces patients, notamment une bonne connaissance des protocoles de chimiothérapie, des procédures établies pour l'administration de la chimiothérapie intrathécale au moment opportun, des ressources pour les transfusions et d'autres soins médicaux et psychosociaux nécessaires au cours du traitement intensif et partiellement hospitalier. La réussite du traitement initial est essentielle en raison de l'effet du « tout ou rien ». La plupart des patients qui terminent le traitement sans complication ou interruption majeure sont guéris du LB, et les récurrences au-delà d'un an après le traitement sont rares. En revanche, les patients qui n'obtiennent pas de réponse complète ou qui présentent une récurrence peu de temps après la fin du traitement initial, ont souvent une maladie chimiorésistante, qui peut ne pourra répondre à un traitement de sauvetage. La voie habituelle de ré-induction, par une chimiothérapie sans résistance croisée suivie d'une greffe de cellules souches (autologues ou allogéniques) de consolidation, aboutit rarement à une survie à long terme, que ce soit en pédiatrie ou chez l'adulte. Bien que plusieurs nouvelles stratégies aient été récemment développées dans le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), notamment des conjugués anticorps-médicaments tels que le polatuzumab védotine ou le loncastuximab tésirine, des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) et des anticorps bispécifiques ciblant le CD20xCD3, leurs efficacités dans le LB doivent encore être évaluées. Une étude observationnelle suggère que les cellules CAR-T autologues sont associées à des résultats moins favorables dans le LB que dans le LDGCB, puisque seulement 31 % des patients ont obtenu une réponse complète après 6 mois de traitement, avec une survie sans progression médiane de 4 mois¹⁹.

Conclusion

La recherche actuelle sur le LB se concentre sur l'incorporation de nouvelles immunothérapies dans le traitement de première ligne. Les principaux besoins concernent le développement de traitements applicables aux patients âgés présentant des comorbidités ou la conception de stratégies de prise en charge pour les pays disposant de ressources médicales limitées, dans lesquels l'administration de chimiothérapies multi-agents est un défi. Le réseau créé récemment; le *BL Network* (<https://www.burkitt-lymphoma.org/>), vise à rassembler des chercheurs internationaux qui se consacrent à l'amélioration des résultats pour les patients atteints de ce cancer rare.

Auteur correspondant :

D^r Adam J. Olszewski

Courriel : adam.olszewski@gmail.com

Divulgations des liens financiers :

Rôle de consultant ou de conseiller : Genmab, Schrodinger, ADC Therapeutics, Bristol-Myers Squibb et BeiGene.

Financement à la recherche : Société de leucémie et de lymphome, de l'*Institute for Follicular Lymphoma Innovation*, Adaptive Biotechnologies, Genentech/Roche, Precision Biosciences, Artiva, Kymera Therapeutics et Pfizer.

Références

- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg*. 1958;46(197):218-223. doi:10.1002/bjs.18004619704
- López C, Burkhardt B, Chan JKC, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogwang MD, et al. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):78. doi:10.1038/s41572-022-00404-3
- Zayac AS, Olszewski AJ. Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):1784-1796. doi:10.1080/10428194.2020.1747068
- Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1111-1122. doi:10.1056/NEJMra2025746
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
- Mburu W, Devesa SS, Check D, Shiels MS, Mbulaiteye SM. Incidence of Burkitt lymphoma in the United States during 2000 to 2019. *Int J Cancer*. 2023;153(6):1182-1191. doi:10.1002/ijc.34618
- Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137(3):374-386. doi:10.1182/blood.202006926
- Thomas N, Dreval K, Gerhard DS, Hilton LK, Abramson JS, Ambinder RF, et al. Genetic subgroups inform on pathobiology in adult and pediatric Burkitt lymphoma. *Blood*. 2023;141(8):904-916. doi:10.1182/blood.2022016534
- Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1129-1138. doi:10.1200/jco.20.03288
- Dunleavy K, Gross TG. Management of aggressive B-cell NHLs in the AYA population: an adult vs pediatric perspective. *Blood*. 2018;132(4):369-375. doi:10.1182/blood-2018-02-778480
- Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, Burke GAA, Barkauskas DA, Wheatley K, et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2207-2219. doi:10.1056/NEJMoa1915315
- Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 2021;137(6):743-750. doi:10.1182/blood.2019004099
- Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008;112(6):2248-2260. doi:10.1182/blood-2008-03-145128
- Noy A, Lee JY, Cesarman E, Ambinder R, Baiocchi R, Reid E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015;126(2):160-166. doi:10.1182/blood-2015-01-623900
- Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e966-e975. doi:10.1016/s2352-3026(23)00279-x
- Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-1580. doi:10.1002/cncr.21776
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915-1925. doi:10.1056/NEJMoa1308392
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2519-2529. doi:10.1200/jco.20.00303
- Samples LS, Sadrzadeh H, Frigault MJ, Jacobson CA, Hamadani M, Gurumurthi A, et al. Outcomes among adult recipients of CD19 CAR T-cell therapy for Burkitt lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):7571-7571. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7571

IMBRUVICA® + vénétoclax

imbruvica®
(ibrutinib)

Le premier et le seul schéma thérapeutique entièrement oral à durée fixe indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non traitée auparavant*^{†,1,2}

IMBRUVICA® (ibrutinib) est indiqué en association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.

* Chez les patients atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, IMBRUVICA® peut être utilisé en association avec le vénétoclax pendant un délai de traitement fixe. IMBRUVICA® doit être administré en monothérapie pendant 3 cycles (un cycle dure 28 jours), suivi de 12 cycles d'IMBRUVICA® plus vénétoclax, à compter du cycle 4. Le vénétoclax doit être administré conformément à la monographie de produit correspondante.

Pour de plus amples renseignements,
contactez votre représentant Janssen local.

Renseignements sur l'innocuité¹

Usage clinique :

Pédiatrie (< 18 ans) : utilisation non autorisée chez les enfants pour l'indication présentée dans cette publicité. Voir la monographie de produit pour la liste complète des indications et de l'usage clinique associé.

Utilisation chez les personnes âgées (sujets âgés de plus de 65 ans) : aucune différence globale quant à l'efficacité n'a été observée entre les patients atteints de cancers à lymphocytes B âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Des EI de grade 3 ou plus, des EIG, des EI mortels et des EI entraînant l'abandon du traitement sont survenus plus fréquemment chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Événements hémorragiques : risque d'événements hémorragiques majeurs (grade ≥ 3), parfois fatals, y compris des hémorragies intracrâniennes (hématomes sous-duraux, hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes), des saignements gastro-intestinaux, des hématuries et des hémorragies post interventions.

Insuffisance hépatique : il faut envisager de réduire ou d'éviter la dose d'IMBRUVICA® chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque : des cas d'arythmie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque graves et fatals ont été signalés; les patients atteints d'affections cardiaques comorbides significatives peuvent avoir un risque plus élevé de présenter des événements indésirables, y compris des événements cardiaques soudains et fatals.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Secondes tumeurs primitives
- Risques cardiovasculaires, y compris l'allongement de l'intervalle PR, l'hypertension et les accidents vasculaires cérébraux
- Conduite de véhicule et utilisation de machines
- Interactions médicamenteuses. Il faut éviter les inhibiteurs puissants du CYP3A
- Syndrome de lyse tumorale
- Diarrhée

- Risques hématologiques, y compris cytopénies, lymphocytose et leucostase
- Événements hémorragiques
- Risques liés au système immunitaire, y compris infections, leucoencéphalopathie multifocale progressive et réactivation du virus de l'hépatite B
- Surveillance et examens de laboratoire
- Considérations péri-opératoires
- Insuffisance rénale
- Santé reproductive chez les femmes et les hommes, y compris la fertilité et le risque tératogène
- Maladie pulmonaire interstitielle
- Ne doit pas être administré pendant la grossesse
- Il convient de ne pas allaiter pendant le traitement par IMBRUVICA®

Pour de plus amples renseignements :

Consultez la monographie de produit à l'adresse <https://www.janssen.com/canada/fr/our-medicines> pour obtenir des renseignements concernant les indications, les effets indésirables, les interactions, la posologie, et les formes posologiques offertes qui n'ont pas été abordés dans ce document. Vous pouvez également vous procurer la monographie du produit en composant le 1-800-567-3331.

Communiquez avec le service des sciences médicales de Janssen à tout moment à l'adresse JanssenMedSci@ITS.JNJ.com.

EI = événement indésirable; EIG = événement indésirable grave; LLC = leucémie lymphoïde chronique
† La portée clinique comparative est inconnue.

Références : 1. Monographie d'IMBRUVICA®, Janssen Inc., 1^{er} août 2023. 2. Données internes. Janssen Inc., 2023.

Marques de commerce utilisées sous licence. IMBRUVICA® est mis au point en collaboration avec Pharmacyclics. Janssen Inc. est le détenteur de l'autorisation de mise en marché et est responsable de la rédaction de ce document.

© 2024 Pharmacyclics | © 2024 Janssen Inc., 19 Green Belt Drive, Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada/fr | CP-428110F

imbruvica®
(ibrutinib)

pharmacyclics
An AbbVie Company

MEMBRE DE
MÉDICAMENTS
NOVATEURS
CANADA

MÉDICAL
CCPP

janssen
Janssen-Johnson

À propos de l'autrice



Mary-Margaret Keating, M.D.

La D^{re} Mary-Margaret Keating est hématologue et professeure adjointe de médecine au département d'hématologie du QEII *Health Science Center* à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Son intérêt clinique se porte sur les lymphomes et elle participe à la sélection et à la supervision des essais cliniques dans ce domaine. Elle a obtenu une maîtrise en éducation médicale à l'Université Acadia et se passionne pour l'enseignement aux étudiants en médecine, aux résidents et aux patients. Elle est directrice du programme de résidence en hématologie et cheffe d'unité pour le cours de clinicien qualifié à la *Dalhousie Medical School*.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, QEII *Health Science Center* à Halifax, Nouvelle-Écosse.

Le lymphome folliculaire non hodgkinien : La première rechute et au-delà

Mary-Margaret Keating, M.D.

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) est le sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent le plus fréquent, et globalement, le deuxième type de lymphome le plus fréquent^{1,2}. Au Canada, l'incidence du LF normalisée selon l'âge est de 38,3 cas par million d'individus par an. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 60 ans et l'incidence chez les hommes et les femmes est similaire³. Le lymphome folliculaire peut être traité par une thérapie systémique, mais demeure incurable. On observe une survie globale (SG) médiane d'environ 20 ans pour le LF⁴. Historiquement, cette longue médiane de survie a été maintenue grâce à des périodes de surveillance vigilante et de traitement par chimio-immunothérapie lorsque la maladie devient symptomatique. L'histoire naturelle habituelle du LF consiste en une succession de rechutes et de rémissions, de plus en plus courtes, et une maladie de plus en plus réfractaire^{5,6}. La prise en charge du LF en rechute reste controversée et la décision concernant la prochaine ligne de traitement est un

domaine qui évolue rapidement. L'ancienne norme qui consistait à répéter la chimio-immunothérapie initiale est contestée par l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées. Il demeure difficile pour les patients canadiens d'accéder à ces nouvelles thérapies en dehors des essais cliniques et des programmes d'accès. Cette revue présentera une approche thérapeutique pour le LF en rechute en tenant compte des schémas de remboursement canadiens, en plus de revoir les nouveaux médicaments qui ont le plus haut niveau de preuves et les données les plus à ce jour.

Thérapie de première intention

La radiothérapie ou le rituximab en monothérapie peuvent être appropriés pour des populations spécifiques de patients. Le traitement de première ligne du LF symptomatique au Canada reste standardisé. La plupart des centres utilisent la chimio-immunothérapie composée de la bendamustine et du rituximab (BR), sur la base de l'innocuité et de l'efficacité démontrées dans les essais BRIGHT et StiL⁷⁻¹⁰. L'option d'un traitement

d'entretien au rituximab pendant deux ans est plus controversée en raison des inquiétudes concernant le dysfonctionnement prolongé des cellules B, le risque infectieux et le suivi à long terme de l'étude PRIMA qui a montré une amélioration de la survie sans progression (SSP), mais pas de la survie globale (SG)¹¹. Malgré tout, de nombreux centres, dont le nôtre, proposent cette thérapie car la SSP médiane de 10,5 ans permet de prolonger la période sans traitement pour les patients et les soignants par rapport à une SSP de 4,1 ans sans un entretien¹¹. La majeure partie de la durée médiane de la SG observée dans le lymphome folliculaire s'explique par les premières années de surveillance vigilante et la longue rémission typique lors de la première ligne de traitement.

Durée de la première rémission

En tant que cliniciens, nous commençons à nous inquiéter lorsqu'un patient atteint de LF rechute de façon agressive et/ou précoce. La durée moyenne de la première rémission pour le LF est de 4 à 10 ans et les patients qui rechutent bien avant la médiane sont considérés comme ayant une rechute précoce, également connue sous le nom de « progression de la maladie dans les 24 mois » (POD24)^{5,12,13}. De nombreuses études ont révélé des résultats inférieurs pour ce groupe, avec une SG de 38 à 50 % après 2 à 5 ans de suivi, ce qui est plutôt médiocre par rapport aux patients sans POD24 qui ont une SG de 90 % à 5 ans^{5,12,13}. Outre le problème de survie des patients ayant une POD24, une étude rétrospective canadienne de 2019 a révélé que 76 % des patients atteints de LF traités par la chimio-immunothérapie BR initialement et ayant une POD24 ont eu une transformation de leur maladie¹². Une transformation histologique à grandes cellules doit être envisagée chez tout patient atteint d'un LF en rechute, étant donné qu'il existe un risque annuel de transformation de 1 à 2 % et que 15 % des patients subiront une transformation au cours de leur maladie¹⁴.

Options à la première rechute

Retraitement avec une chimio-immunothérapie

Au Canada, la première rechute du LF est généralement traitée par une chimio-immunothérapie à base de rituximab,

en particulier pour les patients qui ont obtenu une rémission raisonnable avec le traitement de première intention. Une cohorte rétrospective de patients de l'Ontario (2005-2013) a montré que 64 % des patients atteints de LF avaient reçu le R-CVP (rituxan, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) comme traitement de première intention. Par la suite, le traitement de deuxième intention a été une chimiothérapie en monothérapie dans 40 % des cas et le BR dans 32 % des cas¹⁵. L'efficacité du BR a été démontrée dans le LF en rechute - mais non dans le LF réfractaire - dans 2 études cliniques de phase 2 qui ont donné des résultats similaires avec un taux de réponse globale (TRG) de 90 et 92 % et une SSP médiane de 23 et 24 mois¹⁶⁻¹⁸. En comparaison, l'utilisation de la bendamustine en monothérapie dans une cohorte de LNH indolents en rechute a donné un TRG de 76 % avec une durée médiane de réponse (DDR) de 10 mois¹⁸. En tenant compte des autres options remboursées localement ou des essais cliniques, la chimio-immunothérapie peut être la meilleure option disponible pour les patients qui ont obtenu une première rémission moyenne ou meilleure.

Pour le sous-groupe d'environ 20 % de patients atteints de LF en rechute ou réfractaire (R/R) avec une POD24, le retraitement avec la R-chimiothérapie d'origine est moins attrayant. Plusieurs études ont montré des réponses inférieures à la bendamustine dans la population réfractaire au R avec des TRG de 75 à 77 % et une DDR médiane de 6,7 à 9,2 mois^{19,20}. L'étude GADOLIN a recruté des patients réfractaires au rituximab avec une POD24, et randomisés pour recevoir l'obinutuzumab (O), un anticorps monoclonal anti-CD20 de deuxième génération, avec la bendamustine (B) ou la B en monothérapie. En l'absence de progression de la maladie, les patients du groupe OB ont ensuite reçu un traitement d'entretien par O^{21,22}. Après un suivi médian de 32,6 mois dans le groupe OB et de 19,3 mois dans le groupe B, la SSP médiane était de 25,3 mois pour OB et de 14 mois pour B en monothérapie ($p < 0,001$). De plus, dans le groupe traité par l'association, un avantage de SG a été observé, avec une SG médiane non évaluable pour OB contre 53,9 mois dans le groupe traité par la B en monothérapie^{21,22}. Bien qu'une nouvelle thérapie ou un essai clinique soit préférable dans cette population de patients, les résultats de GADOLIN montrent qu'un retraitement par chimio-immunothérapie dans une population

ayant eu une POD24 est une option raisonnable et remboursée au Canada.

Rituximab + lénalidomide

L'association du rituximab et de la lénalidomide (R2) a été introduite comme approche alternative pour le traitement de la LF en rechute et est remboursée dans certaines provinces canadiennes sur la base de l'essai AUGMENT, publié en 2019²³. Cet essai de phase 3 a randomisé des patients atteints de LF R/R et de lymphome de la zone marginale avec ≥ 1 ligne de traitement antérieure ($> 50\%$ avaient 1 ligne antérieure seulement) pour recevoir R2 vs R en monothérapie²³. Le critère d'évaluation principal a été atteint pour le R2 qui a montré une SSP médiane, évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI), de 39,4 mois contre 14,1 mois pour le R en monothérapie²³. Ce bénéfice de SSP s'est maintenu dans les populations à risque plus élevé, telles que les patients réfractaires à la dernière ligne de traitement et le temps écoulé depuis le dernier traitement, ce qui montre que ce traitement peut être une bonne option pour les patients ayant eu une POD24. En outre, le R2 a eu une DDR médiane favorable de 39,4 mois contre 14,1 mois pour le R en monothérapie²³. Il est important de prendre en compte les effets secondaires du bras R2 qui, sans surprise, présentait des taux plus élevés de réactions cutanées, d'infections et de neutropénie de grade 3-4 nécessitant l'utilisation de facteurs de croissance et des réductions de doses. Si le R2 est remboursé, il s'agit d'une alternative intéressante ou d'un complément à la chimio-immunothérapie répétée dans le cadre du LF R/R.

Léналidomide + obinutuzumab

Toujours en 2019, l'essai de phase 2 GALEN à un seul bras a adopté une approche différente et a combiné la lénalidomide (L) avec l'obinutuzumab pendant 6 cycles, suivis d'un an de L en entretien et de 2 ans d'O en entretien, chez 86 patients atteints de LF en rechute avec ≥ 1 ligne antérieure de traitement²⁴. Le critère d'évaluation principal était le TRG à la fin de l'induction, qui était de 79,1 % (IC à 95 % : 68,9 à 87,1). La SSP à 2 ans et la DDR étaient respectivement de 64 % et 69,6 %²⁴. Actuellement, ce protocole n'est pas remboursé de manière standard au Canada.

Options à la deuxième rechute

Lorsqu'un patient atteint de LF rechute une seconde fois, des considérations similaires concernant la transformation, la durée de la rémission, les lignes de traitement antérieures et l'état de performance du patient doivent être examinés. La meilleure prochaine option de traitement peut être un des choix discutés ci-dessus, un essai clinique ou une radiothérapie, si une seule zone de la maladie nous préoccupe. Le meilleur moment pour envisager une autogreffe de cellules souches (AGCS) est soit à la première, soit à la deuxième rechute, si cette option est viable pour le patient. Il s'agit d'un domaine controversé sans données solides et où il est difficile d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ce type de thérapie intensive.

Autogreffe de cellules souches

Bien qu'il existe un certain nombre de nouvelles thérapies pour le LF, jusqu'à présent, la SSP reste courte et de nombreux patients rechutent après 2 à 3 ans^{23,25}. L'AGCS est une option thérapeutique classique pour le LF R/R. Certaines études prospectives plus anciennes suggèrent un bénéfice pour un petit sous-ensemble de patients qui atteignent une SSP de longue durée^{26,27}. Il persiste une inquiétude quant aux effets indésirables précoces et tardifs de cette thérapie à haute dose. L'essai CUP a montré une amélioration de la SG et de la SSP pour l'AGCS par rapport à la chimiothérapie seule, mais l'essai a été réalisé avant l'ère du rituximab²⁷. Un certain nombre de publications font état d'une SSP prolongée, mais elles sont toutes rétrospectives et présentent donc des biais inhérents²⁸⁻³¹. Des données rétrospectives canadiennes récemment publiées, provenant d'un seul centre et portant sur 162 patients atteints de LF R/R ayant subi une AGCS rapportent une SSP de 51 % et une SG de 69 % à 12 ans³². Aucune rechute n'a été signalée 9 ans après l'AGCS. Les meilleurs résultats ont été observés chez les patients soumis à une AGCS en traitement de deuxième ligne et qui n'avaient pas de POD24³². Les résultats à l'AGCS étaient supérieurs pour les patients greffés à la première ou à la deuxième rechute, avec un temps à la progression à 12 ans de 61 % contre 34 % pour les patients à la troisième rechute ou plus tard. Malheureusement, il manque des essais prospectifs récents comparant l'AGCS au traitement standard pour pouvoir formuler une recommandation solide sur cette thérapie.

Nouveau médicament	Essai	Phase	N	Ligne antérieure	TRG	RC	SSP médiane (mois)
Lénalidomide + rituximab ²³	AUGMENT	3	147 vs 148	≥ 1	80 % vs 55 %	35 % vs 20 %	30 vs 14
Mosunétuzumab ³⁴	NCT02500407	2	90	≥ 2	80 %	60 %	24
Tazémétostat ³⁸	NCT05467943	2	45 ^{muté} 54 ^{ts}	≥ 2	69 % ^{muté} 35 % ^{ts}	13 % ^{muté} 4 % ^{ts}	10,9 ^{muté} 13 ^{ts}
Zanubrutinib + obinutuzumab ⁴⁴	ROSEWOOD NCT03332017	2	217	≥ 2	69 %	39 %	28
Axi-cel ⁴⁹	ZUMA-5 NCT03105336	2	127 LF 31 LZM	≥ 2	94 % LF	79 % LF	SSP à 3 ans 54 %
Tisa-cel ⁵⁰	ELARA NCT03568461	2	94	≥ 2	86 %	68 %	SSP à 2 ans 57 %

Tableau 1. Nouveaux médicaments avec les données d'efficacité les plus matures dans le LF R/R; avec l'aimable autorisation de Mary-Margaret Keating, M.D.

Abréviations : N : nombre; LF : lymphome folliculaire; LZM : lymphome de la zone marginale; RC : réponse complète; R/R : récidivant/réfractaire; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale; TS : type sauvage.

Il est raisonnable d'envisager l'AGCS chez un patient plus jeune, en bonne santé et sensible à la chimiothérapie, lors d'une rechute précoce plutôt que tardive, en particulier si les autres options remboursées ou l'accès à des essais sont limités.

Options lors de la troisième rechute et plus tard

Plusieurs nouveaux agents ont été étudiés et approuvés pour le traitement du LF à rechutes multiples, mais aucun d'entre eux n'est actuellement remboursé au Canada. Voici un résumé des médicaments et des thérapies cellulaires pour lesquels nous disposons de données les plus récentes (également résumés dans le **Tableau 1**).

Mosunétuzumab

Le mosunétuzumab est un anticorps bispécifique mobilisant les cellules T (BiTE) qui cible le CD20 des cellules du LF et le CD3 des cellules T. Il a été approuvé en 2022 aux

États-Unis et en Europe. L'étude d'homologation était une étude de phase 2 à un seul bras, dans laquelle ont participé 90 patients ayant déjà reçu ≥ 2 lignes antérieures de traitement, y compris un alkylant et un anti-CD20³³. Les patients ont été traités avec au moins 8 cycles, mais en cas de réponse partielle ou de maladie stable, le traitement a été poursuivi jusqu'à 17 cycles. Un taux de réponse complète (RC) de 60 % a été rapporté par le CEI, et constituait le critère d'évaluation principal³³. Les données de suivi à 3 ans ont été récemment présentées lors de la réunion de l'*American Society of Hematology* de 2023³⁴. Après une durée médiane de suivi de 37,4 mois, la SSP médiane était de 24 mois et pour les patients ayant obtenu une RC, la DDR médiane était de 35,9 mois³³. Dans l'ensemble, le mosunétuzumab montre une activité prometteuse, mais un suivi à plus long terme est nécessaire³³. D'autres thérapies BiTE ont été étudiées dans le LF, mais n'ont pas encore été approuvées. Une revue complète a été publiée récemment dans ce journal³⁵.



Plus de dix ans d'expérience au Canada!



2013 :
LH R/R
LAGCs R/R



2017 :
Traitement de consolidation
du LH après une GACS



2018 :
LAGCpc
MF



2019 :
Traitement du LH de stade IV en première intention
Traitement du LTP en première intention

Depuis 2013, la liste des indications s'est allongée, ce qui montre bien notre engagement envers nos patients.

ADCETRIS® est indiqué pour^{9,10} :

- Le traitement des patients atteints d'un **LH après échec d'une GACS ou après échec d'au moins deux protocoles de polychimiothérapie** chez des patients non candidats à la GACS[†].
- Le traitement de patients atteints de **LAGCs après échec d'au moins un protocole de polychimiothérapie[‡]**.
- Le traitement de consolidation **après une GACS** pour les patients atteints de **LH** présentant un risque accru de rechute ou de progression.
- Le traitement des patients adultes atteints de **LAGCpc ou de MF exprimant le CD30** qui ont subi un traitement systémique antérieur.
- Le traitement de patients atteints de **LH de stade IV qui n'a jamais été traité auparavant**, en association avec AVD.
- Le traitement des **patients adultes atteints de LAGCs, de LTP-NS ou de LTAI** qui n'ont jamais été traités auparavant et dont les tumeurs expriment le CD30, en association avec CHP.

Balayer le code QR pour accéder à la monographie d'ADCETRIS et en savoir plus!



Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse <https://seagen.ca/AdcetrismFR> pour connaître les renseignements importants concernant les contre-indications, les mises en garde et précautions, les effets indésirables, les interactions avec les médicaments et les aliments, les directives posologiques (concernant en particulier la reconstitution du produit et l'interdiction de le mélanger avec d'autres médicaments) et les conditions d'usage clinique. La monographie du produit peut également être obtenue en communiquant avec Seagen Inc. au 1-833-4SEAGEN (1-833-473-2436).

AVD : doxorubicine, vinblastine et dacarbazine; CHP : cyclophosphamide, doxorubicine et prednison; GACS : greffe autologue de cellules souches; LAGCpc : lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané; LAGCs : lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; LH : lymphome de Hodgkin; LTAI : lymphome T angio-immunoblastique; LTP-NS : lymphome T périphérique non spécifié; MF : mycosis fongicoïde; R/R : en rechute ou réfractaire

* Remboursé dans toutes les provinces (en date de novembre 2023). Non remboursé dans les territoires, sauf au Yukon. Veuillez consulter la documentation sur l'assurance maladie de votre province pour connaître tous les critères de remboursement¹⁻⁸.

[†] L'efficacité clinique dans un LH en R/R se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique. Aucune donnée ne démontre une survie accrue avec ADCETRIS.

[‡] L'efficacité clinique dans un LAGCs en rechute/réfractaire se fondait sur les taux de réponse prometteurs démontrés dans des essais à volet unique. Aucun avantage de survie n'a été établi.

Références : 1. Données internes. 2. Alberta Health Services. Outpatient Cancer Drug Benefit Program (approbation ministérielle : 13 octobre 2023) [Internet]. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/programs/ps-1025651-drg-benefit-list.pdf>. 3. BC Cancer Provincial Health Services Authority. BC Cancer Benefit Drug List [Internet]. [Mis à jour en octobre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/Benefit%20Drug%20List.pdf>. 4. Cancer Care Ontario. Eligibility form: Brentuximab vedotin - in combination with chemotherapy for previously untreated Stage IV Hodgkin lymphoma [Internet]. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/brentuximabvedotin>. 5. Saskatchewan Cancer Agency. Drug Formulary [Internet]. [Mis à jour le 1^{er} octobre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : http://www.saskcancer.ca/images/pdfs/health_professionals/drug_formulary/drug_formulary/SCA_Drug_Formulary_-_2023-10-01.pdf. 6. Liste des médicaments. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [Internet]. [Mis à jour le 27 septembre 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/liste-med-etab-2023-09-27-fr.pdf. 7. Prince Edward Island. Health PEI Formulary Drugs for Oncology [Internet]. [Mis à jour le 14 juillet 2023; consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://www.princeedwardisland.ca/sites/default/files/publications/oncologyformulary.pdf>. 8. Yukon Drug Formulary. [Consulté le 26 octobre 2023]. Accessible au : <https://yukon.ca/en/health-and-wellness/medical-professionals/find-drug-coverage-information>. 9. Monographie d'ADCETRIS (brentuximab védotine). Seagen Inc. 11 juin 2021. 10. Business Wire. Seattle Genetics announces Health Canada approval of ADCETRIS® (brentuximab vedotin) in combination with chemotherapy in frontline CD30-expressing peripheral T-cell lymphoma [Internet]. [Consulté le 29 mai 2022]. Accessible au : <https://www.businesswire.com/news/home/20191125005237/en/Seattle-Genetics-Announces-Health-Canada-Approval-of-ADCETRIS%C2%AE-Brentuximab-Vedotin-in-Combination-with-Chemotherapy-in-Frontline-CD30-Expressing-Peripheral-T-Cell-Lymphoma>.

Tazémétostat

Le tazémétostat est un inhibiteur d'EZH2 administré par voie orale, premier de sa classe, et qui a reçu une approbation dans le cadre d'une procédure accélérée de la FDA en 2020. Il est destiné aux patients adultes atteints de LF R/R dont les tumeurs sont positives à la mutation *EZH2*, détectée par un test approuvé par la FDA, et qui ont reçu ≥ 2 lignes antérieures de traitement systémique, ainsi qu'aux patients adultes atteints de LF R/R qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes. L'approbation à Santé Canada n'a pas encore été demandée. L'EZH2 est une histone méthyltransférase responsable de la formation du centre germinal et de la limitation de la prolifération des cellules B^{36,37}. Les mutations activatrices d'*EZH2* sont présentes chez environ 20 % des patients atteints de LF^{36,37}. L'essai d'homologation de phase 2 a porté sur 99 patients atteints de LF R/R, dont 45 avaient un *EZH2* muté et 54 un type sauvage (TS)³⁸. Le TRG pour le groupe muté était de 69 % et de 35 % pour les patients TS. La DDR médiane était similaire entre le groupe muté et le groupe TS (10,9 mois contre 13 mois), ce qui soulève la question de savoir s'il faut exiger ou non un test mutationnel pour utiliser ce traitement³⁸. Ce médicament a été bien toléré, avec un faible nombre de patients nécessitant un retard ou une réduction de la dose, ce qui le rend potentiellement plus intéressant pour une population âgée ou plus fragile³⁸.

Zanubrutinib

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) interfèrent avec une voie clé dans les lymphomes à cellules B et ont été introduits avec succès comme thérapie efficace pour plusieurs types de LNH RR^{39,40}. Les résultats des études sur le lymphome folliculaire utilisant l'ibrutinib, un inhibiteur de la BTK de première génération, en monothérapie ou en association avec le rituximab, ont été décevants⁴¹⁻⁴³. Plus récemment, l'étude ROSEWOOD a montré des résultats encourageants en utilisant le zanubrutinib (Z), un inhibiteur de la BTK de deuxième génération, en association avec l'obinutuzumab (O)⁴⁴. Cette étude de phase 2 randomisée portant sur 217 patients atteints de LF R/R avec ≥ 2 lignes antérieures de traitement (y compris un anti-CD20 et un agent alkylant) a montré un TRG et une SSP médiane de 69 % et 28 mois pour ZO vs 46 % et 10,4 mois pour O en monothérapie⁴⁴. La SG estimée à 2 ans était de 77 % vs 71 % en faveur de l'association ZO⁴⁴. Une

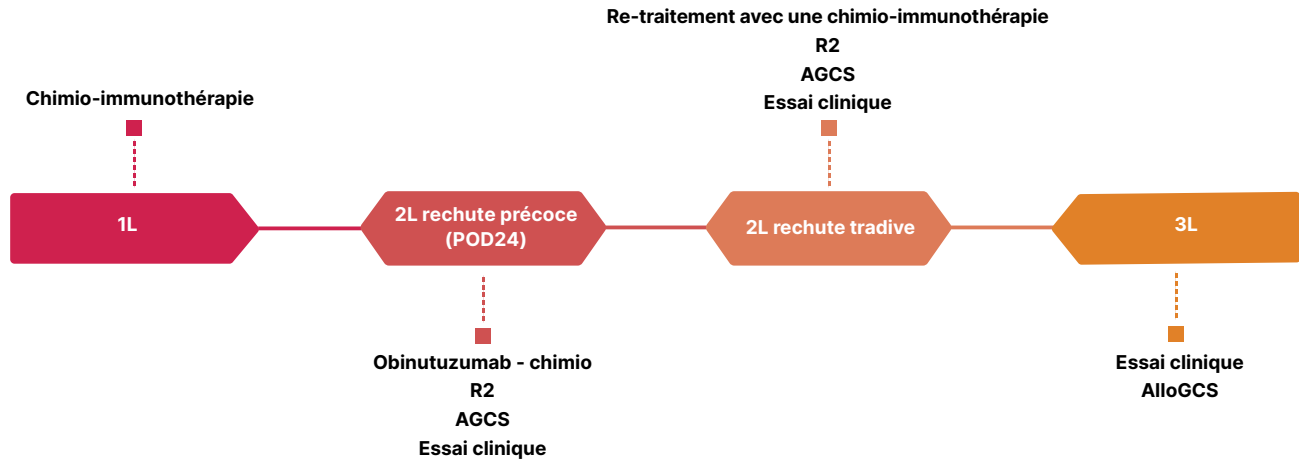
étude de phase 3 (MAHOGANY) est en cours avec le zanubrutinib associé à un anti-CD20 vs le R2 chez des patients ayant reçu ≥ 1 ligne antérieure pour le LF R/R et le lymphome de la zone marginale. Cela pourrait clarifier davantage le rôle des inhibiteurs de la BTK dans le traitement du LF.

Inhibiteurs de la PI3K

Il n'y a actuellement aucun inhibiteur de la PI3K sur le marché pour le LF R/R. Plus récemment, en novembre 2023, le copanlisib a été retiré du marché américain^{45,46}. Ces médicaments (idélalisib, duvélisib, umbralisib) ont tous reçu une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement du LF R/R sur la base d'études initiales de phase précoce, mais les données ultérieures ont révélé un rapport bénéfice/effets secondaires inadéquat⁴⁵.

CAR-T

Deux thérapies par cellules CAR-T sont approuvées par Santé Canada et les décisions finales de remboursement ont été rendues pour le LF R/R après ≥ 2 lignes de traitement antérieures : l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel), un agent basé sur le CD28 et le tisagenlecleucel (tisa-cel), un produit CAR-T basé sur le 4-1BB^{47,48}. L'ACMTS recommande que Yescarta (axi-cel) soit remboursé par les régimes publics d'assurance médicament pour le traitement des patients adultes atteints de LF R/R de grade 1, 2 ou 3a et dont la maladie est réapparue après un traitement de deuxième ligne ou des lignes de traitement ultérieures. L'ACMTS recommande également que Kymriah soit remboursé par les régimes publics d'assurance médicament pour le traitement des adultes atteints de LF R/R chez les patients qui n'ont pas déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, qui sont en relativement bonne santé et que le coût de Kymriah (tisa-cel) soit réduit. Globalement, l'étude de phase 2 ZUMA-5 a démontré qu'après un suivi médian de 40,5 mois, l'axi-cel présentait un TRG de 90 %, un taux de RC de 75 % et une SSP à 3 ans de 54 %⁴⁹. L'étude de phase II ELARA sur le tisa-cel a obtenu un TRG de 86 %, un taux de RC de 68 % et une SSP à 2 ans de 57 %⁵⁰. Ces patients avaient tous reçu de 3 à 4 lignes antérieures de traitement. Il est encourageant de constater que les patients ayant eu une POD24 récente ont également obtenu de bons résultats avec ces produits CAR-T. Une revue complète de la thérapie par cellules CAR-T dans le LF R/R est bien couverte dans un numéro précédent de *Canadian Hematology Today*³⁵.



***Essais cliniques pour accéder aux : BiTe, Tazémétostat, inhibiteurs de BTK de 2^e génération, CAR-T**

Figure 1. Une approche canadienne potentielle au traitement du LF R/R; avec l'aimable autorisation de Mary Margaret-Keating, M.D.

Abréviations : 1L : première ligne de traitement; 2L : deuxième ligne de traitement; 3L : troisième ligne de traitement; AGCS : autogreffe de cellules souches; alloGCS : allogreffe de cellules souches; R2 : lénelidomide + rituximab.

AlloGCS

Il est attrayant d'utiliser l'effet greffe-contre-lymphome avec une greffe de cellules souches allogénique non myéloablatrice ou d'intensité réduite (alloGCS) pour les LF à rechutes multiples, avec une possibilité de guérison. Cependant, des inquiétudes subsistent quant à la mortalité non liée à la rechute⁵¹. Le niveau de preuve disponible rend difficile la recommandation du choix entre l'allo et l'AGCS, car la plupart des ensembles de données sont rétrospectifs et sujets à des biais. Un certain nombre d'études rétrospectives de moindre envergure ont fait état d'une guérison potentielle ou d'un contrôle à long terme de la maladie chez 40 à 60 % des patients atteints de LF R/R, mais avec une mortalité non liée à la rechute de 10 à 30 %^{51,52}. Globalement, l'alloGCS est une option thérapeutique controversée, mais potentiellement curative pour les patients plus jeunes et en meilleure forme physique atteints de LF à rechutes multiples et qui ont épuisé les autres options thérapeutiques. Avec de nouvelles thérapies à l'horizon, le rôle de l'AGCS et de l'alloGCS est susceptible de s'amenuiser.

Résumé

Le paysage thérapeutique du LF R/R évolue rapidement avec de nouveaux agents qui tentent de surmonter les obstacles de la POD24 et de la maladie résistante à la chimio-immunothérapie. Bien que l'accès à ces nouvelles options soit limité au Canada, il est à espérer qu'avec des données plus solides et à plus long terme, elles feront partie des soins standards (Figure 1). Il sera important, dans les années à venir, de continuer à soutenir et faciliter l'accès des patients aux essais cliniques, afin qu'ils puissent bénéficier plus rapidement de ces thérapies innovantes.

Autrice correspondante :

D^{re} Mary-Margaret Keating

Courriel : Mary-Margaret.Keating@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Consultante : Seattle Genetics, BMS, AstraZeneca, BeiGene, Taiho, Roche, Incyte, AbbVie

Financement à l'établissement pour la recherche : Taiho, Gilead

Références

1. A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
2. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol*. 1998;9(7):717-720.
3. Le M, Ghazawi FM, Alakel A, et al. Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e473-e481.
4. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-987.
5. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
6. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753-759.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
8. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
9. Stewart DA, Boudreault JS, Maturi B, et al. Evaluation of subcutaneous rituximab administration on Canadian systemic therapy suites. *Curr Oncol*. 2018;25(5):300-306.
10. Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: Joint Consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(2):59-74.
11. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-2824.
12. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019;134(9):761-764.
13. Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica*. 2019;104(6):1202-1208.
14. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851-857.
15. Kuruvilla J, Ewara EM, Elia-Pacitti J, et al. Estimating the burden of illness of relapsed follicular lymphoma and marginal zone lymphoma in Ontario, Canada. *Curr Oncol*. 2023;30(5):4663-4676.
16. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-3389.
17. Robinson KS, Williams ME, Van Der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-4479.
18. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(6):452-457.
19. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma. Results from a Phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):204-210.
20. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2010;116(1):106-114.
21. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-1093.
22. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-2266. doi:10.1200/JCO.2017.76.3656
23. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-1199.
24. Morschhauser F, Gouill SL, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(8):e429-e437.
25. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent b-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-4479.

26. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood*. 2009;113(5):995-1001.
27. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3918-3927.
28. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(11):1409-1414.
29. Oh DH, Li H, Duan Q, et al. Quantifying benefit of autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma patients via instrumental variable analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(5):941-948.
30. Montoto S, Matthews J, Greaves P, et al. Myeloablative chemotherapy for chemo-sensitive recurrent follicular lymphoma: potential benefit in second relapse. *Haematologica*. 2013;98(4):620-625.
31. Peters AC, Duan Q, Russell JA, et al. Durable event-free survival following autologous stem cell transplant for relapsed or refractory follicular lymphoma: positive impact of recent rituximab exposure and low-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index score. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(11):2124-2129.
32. Puckrin R, Chua N, Chin K, et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;201(2):319-325.
33. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055-1065.
34. Schuster SJ, Sehn LH, Bartlett NL, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies: 3-year follow-up from a pivotal phase II study. *Blood*. 2023;142:603.
35. Fleury I, Laverdure E. Anticorps bispécifiques et thérapie par cellules CAR-T pour le lymphome indolent. *Can Hematol Today*. Publié en ligne le 6 nov., 2023:5-11.
36. Bödör C, Grossmann V, Popov N, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013;122(18):3165-3168.
37. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutation of EZH2 (Y641) in Follicular and Diffuse Large B-cell Lymphomas of Germinal Center Origin. *Nat Genet*. 2010;42(2):181-185.
38. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1433-1442.
39. Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565-610.
40. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57.
41. Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood*. 2018;131(2):182-190.
42. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicentre, phase II DAWN Study. *J Clin Oncol*. Published online May 31, 2018.
43. Østenstad B, Piroso MC, Schär S, et al. Sakk 35/14 randomized trial of rituximab with or without ibrutinib for untreated patients with advanced follicular lymphoma in need of therapy. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):117-119.
44. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5107-5117.
45. Richardson NC, Kasamon Y, Pazdur R, et al. The saga of PI3K inhibitors in haematological malignancies: survival is the ultimate safety endpoint. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):563-566.
46. Bayer provides update on Aliqopa® (copanlisib). Bayer Corporation, 2023. Disponible au: <https://www.bayer.com/en/us/news-stories/update-on-aliqopar> (Consulté le 10 février 2024).
47. Yescarta. [consulté le 10 février 2024]. Disponible au: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074215.PDF.
48. Kymriah. [consulté le 10 février 2024]. Disponible au: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068826.PDF.
49. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):91-103.
50. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28(2):325-332.
51. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018;124(8):1733-1742.
52. Khouri IF, Milton DR, Gulbis AM, et al. Nine-year follow-up of patients with relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant and autologous transplant. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5847-5856.

CONFIANCE EN CALQUENCE

Pour le traitement de vos patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

CALQUENCE (acalabrutinib) est indiqué :

- en association avec l'obinutuzumab ou en monothérapie pour le traitement des patients dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'a jamais été traitée;
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.


CALQUENCE[®]
comprimés d'acalabrutinib 100 mg

Visitez Calquence.ca pour diverses ressources pour vos patients et vous!

L'étude ELEVATE-TN en mode ouvert : résultats démontrés chez les patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée auparavant

Une réduction statistiquement significative de 90 % du risque de décès ou de progression de la maladie a été observée chez ceux qui avaient reçu CALQUENCE et de l'obinutuzumab vs ceux qui avaient reçu l'association obinutuzumab + chlorambucil (RRI = 0,10 [IC à 95 % : de 0,06 à 0,17]; $p < 0,0001$)[†]

- Nombre de manifestations : 14/179 (7,8 %) pour CALQUENCE + obinutuzumab vs 93/177 (52,5 %) pour l'association obinutuzumab + chlorambucil¹
- Le suivi médian a été de **28,3 mois**
- Au moment de l'analyse, la survie globale médiane n'avait été atteinte dans aucun des groupes, et moins de 10 % des sujets avaient présenté un événement

Usage clinique :

L'innocuité et l'efficacité de CALQUENCE n'ont pas été établies chez les patients de < 18 ans.

Contre-indications :

Hypersensibilité à CALQUENCE, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Le traitement par CALQUENCE doit être instauré et supervisé par un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation des anticancéreux.

Interactions médicamenteuses : Éviter l'utilisation concomitante de CALQUENCE et d'un puissant inhibiteur du CYP3A.

Hémorragie grave : Surveiller la survenue de saignements et traiter de manière appropriée.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Fibrillation auriculaire : surveiller tous les patients afin de déceler des symptômes d'arythmie cardiaque.
- Deuxièmes cancers primitifs, y compris les tumeurs cutanées et d'autres tumeurs solides.

- Cytopénies : surveiller la numération sanguine régulièrement.
- Hémorragie : surveiller tous les patients pour déceler tout signe de saignement.
- Infections causées par la réactivation du virus de l'hépatite B et leucoencéphalopathie multifocale progressive; surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme d'infection et d'autres infections opportunistes.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines.
- CALQUENCE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et on doit recommander aux femmes capables de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par CALQUENCE.
- Il est recommandé que les mères s'abstiennent d'allaiter durant le traitement par CALQUENCE ainsi que pendant les 2 semaines qui suivent la dernière dose.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de CALQUENCE à calquence-tablet-fr.azpm.ca pour obtenir des renseignements importants concernant les effets indésirables (y compris l'insuffisance hépatique grave), les interactions médicamenteuses et la posologie qui ne figurent pas dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en téléphonant au 1-800-461-3787.

[†] Étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire menée en mode ouvert (ELEVATE-TN) chez 535 patients dont la LLC n'avait jamais été traitée. Les patients ont été randomisés pour recevoir CALQUENCE et l'obinutuzumab, CALQUENCE en monothérapie ou l'obinutuzumab et le chlorambucil. CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour à partir du jour 1 du cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab a été administré à partir du jour 1 du cycle 2 pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2), les jours 8 et 15 du cycle 2, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours. CALQUENCE en monothérapie : CALQUENCE a été administré à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant 6 cycles de traitement au maximum. L'obinutuzumab a été administré à raison de 1000 mg les jours 1 et 2 (100 mg le jour 1 et 900 mg le jour 2), les jours 8 et 15 du cycle 1, puis à raison de 1000 mg le jour 1 des cycles 2 à 6. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg les jours 1 et 15 des cycles 1 à 6. Chaque cycle durait 28 jours. La survie sans progression (SSP) a été évaluée par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères de 2008 de l'IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) comprenant la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson, 2012)¹.

Référence : 1. Monographie de CALQUENCE (comprimé d'acalabrutinib). AstraZeneca Canada Inc. 24 février 2023.

CALQUENCE[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc. © AstraZeneca 2023


AstraZeneca

CA-7486F
2023




CALQUENCE[®]
comprimés d'acalabrutinib 100 mg

À propos de l'autrice



Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Lee est titulaire d'un doctorat en médecine de l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a effectué sa médecine interne et sa résidence en hématologie à l'Université de Toronto. Elle a ensuite effectué un programme de fellowship en leucémie aiguë et néoplasmes myéloprolifératifs au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, puis a obtenu une maîtrise en épidémiologie et en recherche clinique à l'Université Stanford. Elle est actuellement hématologue à l'hôpital *St. Michael's* de Toronto et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a fait de l'hôpital *St. Michael's* le seul Centre d'excellence canadien sur les pathologies liées aux mastocytes avec l'*American Initiative of Mast Cell Disorders* et est actuellement la chercheuse principale du programme à l'hôpital *St. Michael's*.

Affiliation de l'autrice : Professeure adjointe à l'Université de Toronto, Ontario.
Hématologue à l'hôpital *St. Michael's* à Toronto, Ontario.
Chercheuse au *Li Ka Shing Knowledge Institute* de Toronto, Ontario.

Mastocytose systémique : Diagnostic et prise en charge en 2024

Stephanie Lee, M.D., M.Sc., FRCPC

Résumé

La mastocytose est un groupe de troubles clonaux caractérisés par une accumulation de mastocytes néoplasiques dans un ou plusieurs organes systémiques. La présentation clinique de la mastocytose est hétérogène et le pronostic variable. Par exemple, certains variants sont associés à une espérance de vie normale, tandis que d'autres comptent parmi les tumeurs malignes connues les plus agressives. La mastocytose peut survenir aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et peut être classée en trois groupes principaux : la mastocytose systémique (MS), la mastocytose cutanée (MC) et le sarcome mastocytaire localisé. Cette revue se concentre sur la MS chez l'adulte dans le but de fournir une vue d'ensemble (1) de la pathophysiologie, (2) de l'approche diagnostique et (3) du paysage thérapeutique actuel au Canada.

Épidémiologie

La MS est un néoplasme rare. L'incidence et la prévalence de la MS sont mal définies en raison de sa rareté, mais les estimations suggèrent des taux respectifs de 1/100 000 et de 1/10 000^{1,2}. Bien que les données suggèrent que la MS a une prévalence plus élevée chez les femmes, la maladie à un stade avancé semble être plus fréquente chez les hommes^{2,3}. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre la 5^e et la 7^e décennie de vie et le délai médian entre le diagnostic et l'apparition des symptômes est estimé à environ 3 ans³.

Pathophysiologie de la mastocytose systémique

Les mastocytes humains proviennent des cellules progénitrices pluripotentes CD34+ de la moelle osseuse⁴. Les mastocytes matures, dans

leur état normal, ont un rôle bien décrit de cellules effectrices dans les réactions d'hypersensibilité immédiate⁵⁻⁷. Un élément déterminant de la différenciation, de la croissance et de la survie des mastocytes est l'interaction entre le facteur de croissance des cellules souches (*stem cell factor* - SCF) et KIT, un récepteur tyrosine-kinase situé à la surface des mastocytes. Des mutations du gène *KIT* sont présentes chez plus de 90 % des patients atteints de MS et la mutation *KIT* p.D816V est de loin la plus fréquente d'entre elles. Cette mutation induit un état d'hyperactivation constitutive du récepteur KIT, indépendant du SCF, qui entraîne une surproduction de mastocytes, une amplification de la libération de médiateurs des mastocytes et l'accumulation de mastocytes dans des organes tels que la moelle osseuse, la peau, le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et le tractus gastro-intestinal (GI)⁸⁻¹¹.

Présentation clinique de la mastocytose systémique

Allergie et symptômes des médiateurs

De nombreux patients atteints de MS, en particulier ceux dont la maladie n'est pas avancée, présentent souvent des symptômes liés à une activation mastocytaire excessive. La libération de médiateurs par les mastocytes affecte plusieurs organes et les patients peuvent présenter une variété de symptômes, notamment cutanés (p. ex., bouffées vasomotrices, prurit, urticaire), cardiovasculaires (p. ex., vertiges, syncope), gastro-intestinaux (p. ex., diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien), musculosquelettiques (p. ex., douleurs osseuses) et neuropsychiatriques (p. ex., brouillard cérébral, anxiété, dépression), ainsi que de la fatigue et de l'anaphylaxie. Les facteurs déclencheurs fréquents de la dégranulation des mastocytes sont l'exercice, les changements brusques de température, le stress physique et émotionnel, la nourriture, l'alcool, les médicaments (p. ex., les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les agents anesthésiques, les opioïdes), les agents de contraste radiologique, les interventions chirurgicales invasives et les venins⁷. Dans la MS, le taux de choc anaphylactique est significativement plus élevé que dans la population générale, et on estime qu'il se produit chez environ 20 à 50 % des patients adultes atteints de MS^{12,13}. Le venin des hyménoptères (p. ex., la guêpe jaune, la guêpe à papier, l'abeille domestique, la fourmi

de feu) est un déclencheur important dont il faut être conscient. On estime que l'anaphylaxie au venin d'hyménoptère représente jusqu'à un tiers de tous les cas d'anaphylaxie, qu'elle constitue un facteur de risque d'anaphylaxie récurrente sévère et qu'elle est souvent le symptôme de présentation des patients atteints de MS indolente¹⁴⁻¹⁸.

Os

Les anomalies osseuses sont des caractéristiques cliniques fréquentes chez les patients atteints de MS. L'ostéoporose et l'ostéopénie sont présentes chez environ 20 à 40 % des patients atteints de MS indolente et la prévalence de ces anomalies osseuses tend à être plus élevée chez les hommes. Les patients peuvent également se présenter avec une ostéosclérose, qui tend à être plus fréquente aux stades avancés de la maladie, et des lésions osseuses lytiques dans le squelette axial et appendiculaire qui peuvent imiter des métastases osseuses¹⁹⁻²³.

Infiltration des organes

L'infiltration de mastocytes dans la peau est un phénomène commun dans la MS, en particulier dans les stades non avancés de la maladie²⁴. La manifestation cutanée la plus courante de la MS est la mastocytose cutanée (MC) maculopapulaire (anciennement appelée urticaire pigmentaire), qui se caractérise par de petites lésions rondes, brunes rougeâtres monomorphes. Un signe de Darier est généralement évident dans ces cas²⁴. Dans les cas d'apparition de mastocytose au niveau de la peau chez l'adulte, la probabilité d'être atteint de MS est extrêmement élevée (jusqu'à 97 % dans certaines études)²⁵. Les patients atteints de MS peuvent présenter une lymphadénopathie et une splénomégalie dues à l'infiltration de mastocytes et/ou d'éosinophiles, ainsi qu'une éventuelle hématopoïèse extramédullaire. Une lymphadénopathie progressive et une splénomégalie importante sont plus fréquemment observées aux stades avancés de la maladie⁷. L'infiltration du foie par les mastocytes est fréquente et peut s'accompagner d'une dysfonction hépatique, d'ascites et d'hypertension portale, qui sont toutes le reflet de la mastocytose systémique de stade avancé. Les patients atteints de MS peuvent présenter d'un trouble de malabsorption et une perte de poids, ce qui est également évocateur d'un stade avancé de la maladie⁷.

Établir le diagnostic

Bilan initial

Les lignes directrices internationales recommandent que les patients soient orientés vers des centres expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de la MS²⁶⁻²⁸. Le bilan de la MS comprend une anamnèse et un examen physique approfondis, une numération globulaire complète avec différentiel et frottis, un bilan métabolique complet, des tests de la fonction hépatique, de l'albumine, un dosage de la tryptase sérique basale et une imagerie afin d'évaluer la présence d'hépatosplénomégalie, de lymphadénopathie et d'ascite. Pour établir les preuves biochimiques de l'activation des mastocytes, il convient d'orienter le patient vers un allergologue expérimenté. La MS est un diagnostic histopathologique qui nécessite une biopsie des tissus concernés, et la moelle osseuse est l'étalon-or pour cet objectif. En général, les cliniciens doivent avoir un indice de suspicion élevé de MS chez les personnes présentant **(1)** des symptômes compatibles avec une activation des mastocytes ou une anaphylaxie, **(2)** un taux de tryptase sérique basale élevé, **(3)** une mastocytose cutanée chez l'adulte prouvée par biopsie, et/ou **(4)** des lésions osseuses inexplicables. De plus, l'analyse histopathologique doit inclure un panel myéloïde de séquençage de nouvelle génération comprenant des gènes tels que *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, l'immunophénotypage des mastocytes par immunohistochimie et/ou cytométrie de flux, et la cytogénétique. En présence d'une éosinophilie sanguine et d'une prolifération des mastocytes dans la moelle osseuse, il convient de rechercher la présence de gènes de fusion des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) associés aux néoplasmes myéloïdes ou lymphoïdes avec éosinophilie (p. ex., *FIP1L1-PDGFR*)^{29,30}.

Critères diagnostiques

Les deux systèmes de classification utilisés pour établir le diagnostic de MS sont ceux de L'Organisation mondiale de la Santé (OMS)^{29,31} et les critères de consensus international (*International consensus criteria* - ICC)³⁰. Les critères sont très similaires, mais pas entièrement alignés (les nuances sont résumées dans les lignes directrices du NCCN²⁸ et dans Pardanani *et al.*²⁷). La principale caractéristique histopathologique utilisée par les deux systèmes de classification est

le critère majeur de présence d'infiltrats denses multifocaux d'au moins 15 mastocytes agrégés dans la biopsie médullaire ou dans d'autres tissus extracutanés. Les critères mineurs comprennent : > 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont de morphologie fusiforme ou atypique, détection de toute mutation* ponctuelle activatrice *KIT* indépendante des ligands (le plus souvent la mutation *KIT* D816V), un immunophénotype anormal des mastocytes détectés par cytométrie de flux ou immunohistochimie, et un taux de tryptase sérique basale de > 20 ng/mL (**Tableau 1**). La classification de L'OMS exige 1 critère majeur et 1 critère mineur, ou au moins 3 critères mineurs alors que la classification ICC exige 1 critère majeur ou au moins 3 critères mineurs^{29,30}.

* La prévalence de mutation *KIT* p.D816V varie selon les sous-types de la maladie (MS indolente typique > 90 %, MS type smoldering > 90 %, MS-associée à une autre hémopathie maligne, MS-AHN > 90 %, MS agressive > 80 %, leucémie mastocytaire < 70 %)

Stadification

Une fois le diagnostic de MS établi, il est important de classer la maladie en sous-types spécifiques (également appelés variants) afin de comprendre l'histoire naturelle de la maladie et de planifier le traitement. Ce processus peut être déroutant, et d'autant plus compliqué par les différences subtiles entre les critères de l'ICC et de l'OMS, qui sont résumés dans le **Tableau 1**. La MS peut être divisée en deux grandes catégories : la MS non avancée et la MS avancée. La MS non avancée comprend trois sous-types : la mastocytose uniquement médullaire (*bone marrow mastocytosis* - BMM), la MS indolente (MSI) et la MS lentement progressive (type *smoldering*) (MSS). La caractéristique principale de la MS non avancée est qu'il n'y a pas d'atteinte significative des organes vitaux. La MS avancée comprend également trois sous-types : la MS agressive (MSA), la leucémie à mastocytes (LM) et la MS avec autre hémopathie maligne associée (MS-AHN)^a. Les critères utilisés pour classer les trois sous-types indolents et les sous-types agressifs sont les critères complémentaires B et C (**Tableau 2**). Le diagnostic de leucémie mastocytaire nécessite la présence d'au moins 20 % de mastocytes dans les frottis d'aspiration de la moelle osseuse. Le diagnostic de MS avec autre hémopathie maligne

Tous les sous-variants doivent d'abord répondre aux critères diagnostiques de la MS	
Mastocytose limitée à la moelle osseuse^a (<i>Bone marrow mastocytosis - BMM</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> MS confirmée par biopsie médullaire et aucun critère B ou C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes Aucune atteinte cutanée 	
MS indolente (MSI)	
<ul style="list-style-type: none"> 1 critère B Aucun critère C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes 	
MS lentement progressive (type <i>smoldering</i> - MSS)	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 critères B Aucun critère C, ni d'hémopathie maligne associée ou de leucémie à mastocytes 	
MS agressive (MSA)	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 critère C Aucune hémopathie maligne associée ou leucémie à mastocytes 	
Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne^b (MS-AHN) (<i>associated hematological neoplasm</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> Réponds aux critères de diagnostic de la MS et aux critères d'un second diagnostic de cancer hématologique (généralement un cancer myéloïde) 	
Leucémie à mastocytes (LM)	
<ul style="list-style-type: none"> Mastocytes atypiques^c ≥ 20 % au myélogramme (frottis de moelle osseuse) 	

Tableau 1. Critères pour les différents variants de mastocytose systémique; avec l'aimable autorisation de Stephanie Lee, M.D.

a) Dans la classification de l'OMS 2022, la mastocytose limitée à la moelle osseuse (BMM) est une catégorie distincte de la MS indolente (MSI) Dans la classification de l'ICC 2022, la mastocytose limitée à la moelle osseuse (BMM) est un sous-type de MS indolente²⁹.

b) Dans la classification ICC 2022, ce variant est nommé MS avec une néoplasie myéloïde associée (*associated myeloid neoplasm - AMN*) parce que la plupart des néoplasies concomitantes sont d'origine myéloïde.

c) La classification ICC 2022 précise que les mastocytes doivent être des cellules immatures atypiques ce qui inclut les promastocytes, les cellules métachromatiques type-blastiques ou les mastocytes hautement pléomorphes. L'ICC précise qu'en présence d'un frottis d'aspiration de moelle osseuse inadéquat, la leucémie à mastocytes peut être diagnostiquée par une infiltration diffuse et dense de mastocytes immatures atypiques lors d'une biopsie de la moelle osseuse³⁰.

Les critères B reflètent le fardeau de la maladie, mais sans dysfonctionnement des organes et les critères C reflètent la charge de morbidité avec un dysfonctionnement des organes.

Critères B (Bordeline Benign)

WHO 2022

- À la biopsie ostéomédullaire, > 30 % de mastocytes et taux de tryptase sérique > 200 µg/L
- Signes de dysplasie ou de myéloprolifération des autres lignées hématopoiétiques non-mastocytes, mais sans arguments diagnostique pour une autre hémopathie maligne, avec une formule sanguine normale ou seulement légèrement anormale.
- Hépatomégalie sans altération de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie (palpation ou imagerie).
- Fréquence allélique de la mutation *KIT* D816V ≥ 10 %

ICC 2022

- > 30 % de la cellularité de la moelle osseuse par des mastocytes et tryptase sérique totale > 200 ng/mL
- Cytopénie, mais ne répondant pas aux critères C ou de la -cytose. Les causes réactives sont exclues et les critères relatifs aux néoplasmes myéloïdes ne sont pas remplis.
- Hépatomégalie sans altération de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie > 1 cm (palpation ou imagerie).

Critères C (Consider Cytoreduction)

- Anomalie de la moelle due à l'infiltrat mastocytaire définie : ≥ 1 cytopénie(s), numération absolue des neutrophiles < 1,0 × 10⁹/L, hémoglobine < 100 g/L et/ou plaquettes < 100 × 10⁹/L
- Splénomégalie palpable avec hypersplénisme
- Lésion ostéolytique ≥ 2 cm
- Hépatomégalie palpable avec altération de la fonction hépatique, et/ou ascite, et/ou hypertension portale
- Malabsorption avec hypoalbuminémie ± perte de poids

Tableau 2. Critères complémentaires B et C; avec l'aimable autorisation de Stephanie Lee, M.D.

Un patient progresse sur le daratumumab? Choisissez XPOVIO^{MD}*

Ciblez le MMRR différemment
par une inhibition de XPO1 en
utilisant cette thérapie,
première de la classe^{1,2†}.



Balayez le code QR pour en apprendre
davantage et accéder à des ressources de
soutien au **XPOVIO.ca**.

Indications et usage clinique :

XPOVIO^{MD} (sélinexor) est indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Aucune différence globale d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes. Les patients plus âgés ont eu une incidence plus élevée d'effets indésirables graves et d'arrêt du traitement dû à un effet indésirable que les patients plus jeunes.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Maintien d'un apport hydrique et calorique adéquat.
- Conduite de véhicules et utilisation de machines.
- Hyponatrémie grave ou menaçant le pronostic vital.
- Nausées, vomissements et diarrhée.
- Perte pondérale et anorexie.
- Thrombocytopénie menaçant le pronostic vital.
- Neutropénie menaçant le pronostic vital.
- Syndrome de lyse tumorale.
- Infections graves et mortelles.
- Surveillance de la numération des plaquettes, du taux d'hémoglobine, les nombres de globules blancs, du taux de sodium, du poids du patient, de l'état nutritionnel et de l'état volumique.
- Toxicités neurologiques menaçant le pronostic vital.
- Apparition ou exacerbation d'une cataracte.
- Altération de la fertilité chez les femmes et les hommes en âge de procréer.

- Utilisation d'une méthode de contraception chez les femmes aptes à procréer et chez les hommes ayant une partenaire féminine en âge de procréer.
- Usage chez des femmes enceintes ou allaitantes.
- Usage pédiatrique et gériatrique.

Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la monographie de produit au www.xpoviomp.ca pour des détails complets sur le produit, y compris des informations importantes relatives aux effets indésirables, aux interactions médicamenteuses et à la posologie qui n'ont pas été abordés dans ce document.

La monographie de produit est également disponible en appelant au 1-866-542-7500.

MMRR, myélome multiple récidivant et réfractaire.

* En association avec le bortézomib et la dexaméthasone.
† La signification clinique est inconnue.

Références :

1. FORUS Therapeutics Inc. Monographie de produit XPOVIO^{MD} (comprimés de sélinexor). 31 mai 2022.
2. ACMTS. Algorithme de financement provisoire sur le myélome multiple. 14 novembre 2022.

© 2023 FORUS Therapeutics Inc.

XPOVIO^{MD} est une marque déposée de Karyopharm Therapeutics Inc. utilisée sous licence par FORUS Therapeutics Inc.

associée exige que les critères diagnostiques pour (1) une MS et pour (2) une hémopathie maligne (myéloïde ou rarement lymphoïde) soient simultanément répondus. Les hémopathies malignes courantes qui coexistent avec la MS sont la leucémie myélomonocytaire chronique, les syndromes myélodysplasiques, les néoplasmes myéloprolifératifs, la leucémie chronique à éosinophiles et la leucémie myéloïde aiguë.

Traitement

Symptômes d'activation mastocytaire, anaphylaxie et santé osseuse

Une collaboration multidisciplinaire, en particulier avec les allergologues, est nécessaire pour optimiser les soins aux patients. Les symptômes de l'activation mastocytaire affectent grandement la qualité de vie des patients et sont pris en charge par des traitements anti-médiateurs tels que les antihistaminiques, les stabilisateurs de membrane mastocytaire et les inhibiteurs des leucotriènes. Il est essentiel de conseiller les patients sur la façon d'éviter les déclencheurs, en particulier les stratégies visant à éviter les piqûres d'insectes et l'optimisation péri-interventions chirurgicales²⁸. Il est recommandé à tous les patients de se procurer un bracelet d'alerte médicale et/ou une carte de portefeuille, et d'avoir toujours sur eux deux stylos auto-injecteurs d'épinéphrine. Tous les patients ayant déjà subi une anaphylaxie due au venin d'hyménoptère doivent être évalués par un allergologue en vue d'une immunothérapie (désensibilisation) aux venins et/ou d'un traitement par omalizumab en cas d'autres problèmes allergiques graves^{28,32,33}. En raison du risque de perte osseuse excessive, l'ostéodensitométrie constitue un élément important de la prise en charge et des bisphosphonates associés à des antihistaminiques sont généralement utilisés comme traitements de première ligne²⁸.

Cytoréduction

La cytoréduction est généralement indiquée pour les patients présentant des lésions des organes cibles ou des symptômes graves et réfractaires²⁶⁻²⁸. Les traitements cytoréducteurs comprennent la midostaurine, l'avapritinib, la cladribine, le peginterféron alfa-2a et l'imatinib. La plupart des lignes directrices internationales recommandent un essai clinique, la midostaurine ou l'avapritinib comme thérapies de première

ligne pour la MS avancée, ainsi que la cladribine lorsqu'une cytoréduction rapide est nécessaire²⁶⁻²⁸.

La midostaurine est un inhibiteur multikinase oral qui a été approuvée pour le traitement de la MS avancée au Canada, aux États-Unis et en Europe. Deux essais cliniques pivots ont démontré l'efficacité de la midostaurine dans le traitement de la MS. Le taux de réponse globale (TRG) était d'environ 60 à 69 %, avec des durées médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) respectives de 14 mois et 29 mois. Tous les sous-variants de MS avancée ont répondu au traitement. Les patients ont fait état d'une amélioration de leur qualité de vie et les principaux effets indésirables étaient la toxicité gastro-intestinale et la myélosuppression^{34,35}. Malheureusement, la midostaurine n'est pas remboursée dans la plupart des provinces du Canada, et les programmes compassionnels sont extrêmement limités. Étant donné le coût annuel à la charge du patient qui dépasse souvent les 100 000 \$ canadiens, la midostaurine ne constitue pas une option de traitement réaliste pour la plupart des patients au Canada.

L'avapritinib est un inhibiteur puissant et sélectif de la mutation *KIT* D816V qui a été étudié dans les essais de phase I EXPLORER et de phase II PATHFINDER chez des patients adultes atteints de MS avancée^{34,37}. L'analyse intermédiaire de l'essai PATHFINDER a montré un TRG de 75 % après un suivi médian de 10,4 mois et les taux estimés de SSP et de SG à 12 mois étaient respectivement de 79 % et de 86 %, après un suivi médian de 7 mois. Des hémorragies intracrâniennes ont été observées chez 13 % des patients de l'essai EXPLORER et étaient fortement associées à une thrombocytopénie sévère³⁴. Par conséquent, les deux études ont été modifiées pour exclure les patients présentant une thrombocytopénie sévère et l'avapritinib est recommandé pour les patients dont la numération plaquettaire est égale ou supérieure à 50 000/mm³. L'avapritinib a été approuvé aux États-Unis en 2021 et en Europe en 2022 pour le traitement de la mastocytose systémique avancée. Il n'est pas encore disponible au Canada.

La cladribine, bien qu'elle ne soit pas approuvée par Santé Canada pour la MS, est utilisée hors indication pour tous les variants de la MS avancée. Des études ont montré que la cladribine a un TRG d'environ 50 à 77 % pour les patients atteints de MS avancée, et une durée médiane de réponse d'environ 1 à 2,5 ans. Les

complications infectieuses et la myélosuppression sont les principaux effets indésirables³⁸⁻⁴⁰.

Le peginterféron alfa-2a est également utilisé hors indication au Canada pour les patients atteints de MSA et de MS-AHN (lorsque la composante MS nécessite un traitement). Il n'est pas recommandé pour la LM²⁸. Il peut s'avérer utile chez certains patients atteints de MSI ou de MSS qui présentent des symptômes d'activation mastocytaire ou osseux, sévères ou réfractaires²⁸.

L'imatinib est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la MS avancée chez les patients qui ne présentent pas la mutation *KIT* D816V ou dont le statut mutationnel de *KIT* est inconnu. Comme plus de 90 % des patients atteints de MS présentent la mutation *KIT* D816V, le rôle de l'imatinib dans le traitement de la MS est limité⁴¹.

Il existe peu de données de bonne qualité sur le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de MS. En général, ce traitement est réservé aux patients atteints d'une maladie agressive/réfractaire et à ceux qui présentent une MS-AHN avec des caractéristiques à haut risque (p. ex., une LMA). Le rôle des inhibiteurs de *KIT* dans le contexte post-greffe n'a pas été formellement étudié dans le cadre d'essais prospectifs^{37,42}.

Pronostic

Une stadification précise de la mastocytose systémique telle que décrite ci-dessus est importante pour le pronostic. Il convient toutefois de noter que la plupart des données relatives à la survie à long terme datent d'une époque précédant le traitement par ITK²⁷. Les formes non avancées de MS sont des néoplasmes à croissance comparativement lente et les patients ont tendance à avoir une excellente survie à long terme, allant d'une SG médiane non atteinte pour la BMM, de 25 à 28 ans pour la MSI et de 12 ans pour la MSS^{38,43,44}. Le taux estimé de transformation de MSI en MS avancée et en transformation leucémique est respectivement de < 3 % et < 1 %^{38,43,44}. Dans les formes de MS avancées, la SG médiane est variable, allant d'environ 3 à 6 ans pour les patients atteints de MSA, de 2 à 3 ans pour les patients atteints de MS-AHN et de 2 mois à 2 ans pour les patients atteints de LM^{28,38,45,46}. La transformation leucémique d'une MS agressive et d'une MS-AHN est variable et est fortement influencée par la composante AHN, avec un risque global allant de 6 à 30 %³⁸. Des modèles

pronostiques intégrant des variables cliniques et moléculaires ont été développés, bien que les performances de ces modèles à l'ère des ITK ne soient pas encore bien définies^{27,28}.

Conclusion

La mastocytose systémique est une affection maligne rare avec un large spectre de présentations cliniques et de trajectoires naturelles. La pathogenèse de la MS est fortement liée à des mutations somatiques activatrices de *KIT* et conduit à (1) une prolifération des mastocytes, (2) une activation excessive des mastocytes, et (3) une accumulation des mastocytes dans les tissus, ce qui peut induire un dysfonctionnement des organes et une lourde charge de symptômes ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients. La prise en charge nécessite des soins multidisciplinaires et, bien que les options de traitement s'élargissent, elles restent très limitées au Canada, ce qui indique un énorme besoin non satisfait.

Autrice correspondante :

Stephanie Lee, M.D.

Courriel : Stephanie.Lee@unityhealth.to

Divulgations des liens financiers :

Consultation/Comité consultatif :

Medison Pharma.

Références

1. van Doormaal JJ, Arends S, Brunekreeft KL, van der Wal VB, Sietsma J, van Voorst Vader PC, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1429-1431.e1421. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.015
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-528. doi:10.1111/bjh.12916
3. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-5736. doi:10.1182/blood-2009-02-205237
4. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol*. 1991;146(5):1410-1415.

5. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:749-786. doi:10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025
6. Galli SJ, Tsai M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci*. 2008;49(1):7-19. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.09.009
7. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev*. 1997;77(4):1033-1079. doi:10.1152/physrev.1997.77.4.1033
8. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13(3):205-220. doi:10.1097/01.pai.0000173054.83414.22
9. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1736-1744. doi:10.1172/jci116761
10. Kitayama H, Kanakura Y, Furitsu T, Tsujimura T, Oritani K, Ikeda H, et al. Constitutively activating mutations of c-kit receptor tyrosine kinase confer factor-independent growth and tumorigenicity of factor-dependent hematopoietic cell lines. *Blood*. 1995;85(3):790-798.
11. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-956. doi:10.1182/blood-2007-11-078097
12. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1547-1555. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x
13. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x
14. Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):520-528. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.020
15. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, Golden DB. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(2):365-381. doi:10.1016/j.iac.2014.02.004
16. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy*. 2018;11:121-142. doi:10.2147/jaa.S159411
17. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(7):914-920. doi:10.1111/cea.12318
18. van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JG, van der Heide S, Kluijn-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, et al. Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):125-130. doi:10.1016/j.jaci.2012.12.1578
19. Gulen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. Mastocytosis: The puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *Journal of Internal Medicine*. 2015;279. doi:10.1111/joim.12410
20. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluijn-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(3):431-438. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02780.x
21. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, Apoil PA, Mailhol C, Tournier E, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 2017;105:219-225. doi:10.1016/j.bone.2017.09.005
22. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, et al. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic mastocytosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(4):945-951. doi:10.1007/s00432-019-03119-3
23. Acosta-Mérida Á, Ojeda-Bruno S. Multiple vertebral fractures as the first manifestation of systemic mastocytosis. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1121-1124. doi:10.1007/s00198-019-04897-9
24. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35-45. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.034
25. Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol*. 2014;27(1):19-29. doi:10.1038/modpathol.2013.117
26. Veitch S, Radia DH. Mastocytosis demystified. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):396-406. doi:10.1182/hematology.2023000505
27. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023;98(7):1097-1116. doi:10.1002/ajh.26962

28. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Mastocytosis. [accessed 2024 February 15, 2024]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1490>.
29. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
31. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. IARC, Lyon, 2017
32. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):519-526. doi:10.1016/j.jaci.2007.11.010
33. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):474-478. doi:10.1016/j.jaip.2013.06.014
34. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018;32(2):470-478. doi:10.1038/leu.2017.234
35. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-2541. doi:10.1056/NEJMoa1513098
36. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2183-2191. doi:10.1038/s41591-021-01538-9
37. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med*. 2021;27(12):2192-2199. doi:10.1038/s41591-021-01539-8
38. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009;84(12):790-794. doi:10.1002/ajh.21561
39. Tefferi A, Kittur J, Farrukh F, Begna KH, Patnaik MM, Al-Kali A, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. *Br J Haematol*. 2022;196(4):975-983. doi:10.1111/bjh.17932
40. Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandresris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015;126(8):1009-1016; quiz 1050. doi:10.1182/blood-2014-12-614743
41. Shomali W, Gotlib J. Response criteria in advanced systemic mastocytosis: evolution in the era of KIT inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6). doi:10.3390/ijms22062983
42. Ustun C, Gotlib J, Popat U, Artz A, Litzow M, Reiter A, et al. Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1348-1356. doi:10.1016/j.bbmt.2016.04.018
43. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):514-521. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.003
44. Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, et al. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy*. 2020;75(8):1927-1938. doi:10.1111/all.14248
45. Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, Finke CM, McClure RF, Li CY, et al. WHO subvariants of indolent mastocytosis: clinical details and prognostic evaluation in 159 consecutive adults. *Blood*. 2010;115(1):150-151. doi:10.1182/blood-2009-10-249979
46. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(12):e638-e649. doi:10.1016/S2352-3026(19)30166-8

IMAGINEZ LES POSSIBILITÉS




POLIVY[®]
polatuzumab védotine

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

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

Usage clinique

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

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

Mises en garde et précautions les plus importantes

Manifestations indésirables cliniquement significatives et mettant la vie en danger

Pour de plus amples renseignements

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

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

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

© 2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
POLIVY[®] Marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence

À propos des auteurs



Edward Koo, M.D.

Le Dr Edward Koo est résident de quatrième année dans le programme d'hématologie pour adultes de l'Université d'Ottawa. Il a fait ses études de médecine à l'Université McMaster, puis sa résidence en médecine interne à l'Université Dalhousie.

Affiliation de l'auteur : Division de l'hématologie, Département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario



David A. Macdonald, M.D., FRCPC

Le Dr David Macdonald est hématologue au sein du groupe de l'hématologie maligne de l'Hôpital d'Ottawa et professeur adjoint à l'Université d'Ottawa. Il est membre du conseil scientifique consultatif de Lymphome Canada et contribue au groupe de travail sur les lymphomes du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG). Sa pratique clinique se concentre sur les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), et ses intérêts de recherche portent sur les essais cliniques des nouvelles thérapies pour les lymphomes et la LLC.

Affiliation de l'auteur : Division de l'hématologie, Département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario

L'entretien dans les lymphomes indolents CD20+ : Qui devrait en recevoir?

Edward Koo, M.D.
David A. Macdonald, M.D., FRCPC

Introduction

Depuis vingt ans au Canada, l'entretien au rituximab (ER) est un pilier du traitement du lymphome indolent CD20-positif (+). L'adoption de l'ER dans la pratique clinique a eu lieu après la publication de l'essai EORTC 20981¹. Cet essai a montré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) avec deux ans d'ER par rapport à l'observation, suite à un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant. L'utilisation de l'ER a été largement étendue pour inclure son emploi en première ligne de traitement, après toutes les inductions contenant du rituximab et pour toutes les histologies de lymphomes indolents CD20-positifs.

Une recommandation automatique pour un ER était devenue la pratique standard pour la plupart des patients. Toutefois, compte tenu des récentes modifications apportées aux schémas d'induction standard dans certaines indications et des préoccupations accrues concernant les complications infectieuses au cours d'un traitement entraînant une déplétion des lymphocytes B, la recommandation d'utiliser l'entretien au R ne devrait plus être considérée comme automatique. Cette revue offre une perspective nuancée des données probantes concernant l'entretien avec le rituximab.

Lymphome folliculaire

Le LF est la forme la plus fréquente de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent, avec une incidence estimée à 38,3 cas par million d'individus par an². Le LF est un cancer incurable dans la plupart des cas; il est donc important

d'envisager un traitement d'entretien, puisque l'objectif est de prolonger la durée de la réponse après le traitement d'induction.

L'essai PRIMA a étudié l'ER dans le contexte de la première ligne de traitement. Dans cet essai, les patients en 1^{re} intention atteints de LF ayant reçu le R-CHOP, le R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou le R-FCM (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone) ont été randomisés entre deux années d'ER ou une période d'observation sans ER³. Après 9 ans de suivi, la SSP médiane était de 10,5 ans dans le groupe ER contre 4,1 ans dans le groupe observation (rapport des risques instantanés [RRI] 0,61; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,52 à 0,73, $p < 0,001$). Le délai médian jusqu'à la ligne de traitement suivante n'a pas été atteint dans le groupe ER contre 6,1 ans dans le groupe observation (RRI 0,66; IC à 95 % : 0,55 à 0,78, $p < 0,001$). Aucune amélioration significative de la survie globale (SG) n'a été démontrée.

Au Canada, la plupart des centres utilisent la bendamustine associée au rituximab (BR) comme traitement d'induction privilégié, sur la base des essais BRIGHT⁴ et StiL-NHL⁵. Il n'existe pas de données issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) comparant l'ER à l'observation pour les patients recevant le BR. Cependant, une analyse *a posteriori* menée par les chercheurs de l'étude BRIGHT sur les données de suivi à 5 ans a révélé que les patients qui avaient reçu l'ER après avoir répondu au BR présentaient une SSP significativement meilleure que ceux n'ayant pas reçu d'entretien (RRI 0,50; IC à 95 % : 0,26 à 0,94, $p = 0,030$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la SG⁶. La décision d'affecter un patient à un ER était laissée au choix des chercheurs, ce qui a pu introduire un biais dans ces données.

Dans une analyse rétrospective multi-institutionnelle de 640 patients atteints de LF ayant reçu le BR, les résultats des patients ayant bénéficié d'un ER ont été comparés à ceux en observation seulement⁷. La SSP à 3 ans était plus élevée dans le groupe ER comparativement au groupe observation, soit respectivement de 84,2 % c. 61,2 % ($p < 0,001$), tout comme la SG, soit de 94,3 % c. 85,1 %, respectivement ($p = 0,001$). La décision de sélectionner ou non un ER pour les patients a été laissée à l'appréciation de leur médecin traitant, ce qui a incité les chercheurs à effectuer des analyses de sous-groupes distinctes sur l'effet de l'ER en fonction de la réponse des patients à l'induction. Parmi les patients qui ont obtenu une réponse complète (RC), aucune différence dans la durée de la réponse (DDR) à 3 ans ou la SG n'a été observée entre ceux avec un ER et ceux en observation. Parmi les patients qui ont obtenu une réponse partielle (RP), les patients avec un ER ont eu une DDR à 3 ans plus longue que ceux en observation, soit de 80 % contre 45 %, respectivement ($p = 0,003$), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée au niveau de la SG. Ces résultats indiquent une amélioration de la DDR uniquement chez les patients ayant obtenu une RP mais pas une RC, alors que l'étude randomisée PRIMA a montré un bénéfice de SSP chez les patients ayant obtenu une RP ou une RC. Ceci qui suggère que les patients recevant le BR comme traitement d'induction pourraient ne pas tirer le même bénéfice de l'entretien par rapport à ceux recevant une induction par R-CHOP ou R-CVP.

En ce qui concerne la durée du traitement d'entretien, un entretien de deux ans a été couramment adopté, parce que c'était la durée utilisée dans l'essai pivot de l'EORTC (une dose d'ER toutes les 12 semaines) et dans l'essai PRIMA (une dose d'ER toutes les 8 semaines). L'analyse rétrospective menée par Hill *et al.* a révélé une hétérogénéité dans l'administration de l'ER. Les auteurs ont observé que l'entretien était administré pendant une durée médiane de 18 mois. Ils ont également observé une variété de schémas d'administration, y compris tous les 2 mois, tous les 3 mois, et 4 doses hebdomadaires tous les 6 mois. L'essai StiL NHL7 MAINTAIN étudie actuellement la différence entre un entretien au rituximab durant 2 ou 4 ans. Lors de la dernière présentation des données en 2017, l'ER pour une durée de 4 ans a démontré une SSP supérieure à celle de 2 ans, sans aucune différence significative

de SG. On doit souligner que l'analyse est toujours en cours⁸.

Les risques de toxicité doivent être pris en compte, car la plupart des patients atteints de LF ont un pronostic à long terme favorable⁹. Dans l'étude PRIMA, l'ER a été associée à un taux plus élevé d'effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement des cytopénies (5,2 % dans le groupe ER c. 1,6 % dans le groupe observation) et des infections (4,4 % dans le groupe ER c. 1,0 % dans le groupe observation)³. La bendamustine entraîne une lymphodéplétion et lorsqu'elle est utilisée en association avec un traitement anti-CD20, les risques de cytopénies, d'infections et de mauvaise réponse à la vaccination sont accrus. L'étude GALLIUM a réparti aléatoirement les patients atteints de LF entre une immunoconjugation à base de rituximab suivie d'un ER et une immunoconjugation à base d'obinutuzumab suivie de l'obinutuzumab en entretien. Le schéma chimiothérapeutique était choisi par le centre entre le CHOP, le CVP ou la bendamustine¹⁰. Au cours de la phase d'entretien, environ 12,8 à 16,7 % des patients ayant reçu la bendamustine en induction ont présenté des infections de grades 3 à 5, soit près du double des patients ayant reçu le CVP (2,3 à 8,8 %) ou le CHOP (3,9 à 5,9 %) en induction. Dans une analyse rétrospective comparant les patients traités par BR à ceux traités par R-CHOP/R-CVP pour un LF en Ontario, il a été observé que les admissions pour une infection étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien après le BR¹¹.

En ce qui concerne l'induction avec le rituximab en monothérapie (administré en quatre doses hebdomadaires), l'essai clinique randomisé de phase III RESORT a comparé l'entretien au rituximab versus le retraitement avec du rituximab (administré en une dose unique tous les 3 mois, jusqu'à l'échec du traitement). Aucune différence n'a été observée dans le temps écoulé avant l'échec du traitement entre les deux approches¹². Dans les études récentes, les résultats des paramètres secondaires à long terme ont montré une supériorité de l'ER en ce qui concerne l'absence de traitement cytotoxique et la durée de la réponse. Aucun avantage en termes de SG n'a cependant été observé. Il est à noter que ces résultats sont moins pertinents pour la pratique canadienne, car l'induction avec du rituximab en monothérapie est peu utilisée.

Lymphome à cellules du manteau

Le traitement standard des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) comprend le rituximab et un régime de chimiothérapie sélectionné en fonction de leur admissibilité à la greffe. L'essai clinique randomisé de phase III *MCL Elderly* portait sur des patients âgés de plus de 65 ans répartis entre le R-FC (rituximab, fludarabine et le cyclophosphamide) ou le R-CHOP lors de l'induction, avec une deuxième randomisation pour un traitement d'entretien au rituximab ou à l'interféron-alpha jusqu'à la progression de la maladie. Outre l'amélioration de la SG avec le R-CHOP, les patients ayant reçu un ER après le R-CHOP ont bénéficié d'une amélioration de la SSP et de la SG, ce qui ne fut pas le cas après le R-FC¹³. Les patients non admissibles à une greffe sont traités le plus souvent avec le BR. Une analyse de sous-groupe de la cohorte LMC de l'étude BRIGHT a montré un bénéfice similaire de SSP, mais pas de SG, bien qu'il semble y avoir plus de preuves en faveur comparativement au LF⁴. Dans une analyse rétrospective américaine du monde réel, le schéma BR suivi d'un ER a été associé à une amélioration significative du temps avant le prochain traitement (TTNT) en contexte réel de soin par rapport au BR seul (65,4 mois [IC à 95 % : 61,6 à 75,6] vs 37,7 mois [IC à 95 % : 33,1 à 41,2], respectivement ($p < 0,001$). Il en a été de même pour la SG (89,5 mois [IC à 95 % : 80,0 à 108,6] vs 78,1 mois; [IC à 95 % : 62,9 à 93,5]), respectivement ($p < 0,001$)¹⁴.

La norme de soins pour les patients atteints de LCM admissibles à la greffe est le rituximab combiné à une chimiothérapie contenant de la cytarabine, suivi d'une autogreffe de cellules souches (AGCS). L'utilisation de l'ER après la GCS est fortement soutenue par des données probantes. Dans l'essai de phase III LyMa, des patients âgés de moins de 66 ans ont été randomisés entre un ER pendant 2 ans ou une observation, après une induction par R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine), suivie d'une AGCS. Après un suivi de 7 ans, l'entretien au rituximab était associé à une amélioration de la survie sans événement et de la SSP¹⁵. Une revue systématique et une méta-analyse qui ont examiné 6 ECR avec des critères d'inclusion similaires, y compris l'ER dans le LCM, ont trouvé des améliorations de la SSP avec l'entretien, en particulier après le R-CHOP ou

une induction contenant de la cytarabine, et après R-CHOP en contexte de rechute¹⁶.

Macroglobulinémie de Waldenström

Les options de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) diffèrent quelque peu de celles du LF. Le traitement de la MW peut impliquer une utilisation plus fréquente du rituximab en monothérapie, ainsi que l'activité particulière d'agents telle que les inhibiteurs du protéasome et les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, entre autres¹⁷. L'essai randomisé de phase III NHL-2008 MAINTAIN a comparé le rituximab en entretien tous les 2 mois pour 2 ans versus l'observation chez des patients traités en induction par 6 cycles de BR. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la SSP, ni pour la SG (cette dernière était non atteinte dans les deux bras)¹⁸. L'entretien au rituximab en tant que thérapie standard pour la MW ou le lymphome lymphoblastique n'est actuellement pas recommandée par les lignes directrices de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Lymphome de la zone marginale

L'utilisation courante de l'ER après une induction avec le BR dans le lymphome de la zone marginale (LZM) au Canada est basée sur une extrapolation des données de l'ER dans le LF. Cependant, aucun ECR n'a été réalisé dans cette population de patients. Dans le cadre de l'étude RESORT, il y avait un sous-groupe de patients atteints de lymphomes non folliculaires composé de 71 patients atteints de LZM et de 57 atteints de lymphome à petits lymphocytes (LPL)¹⁹. Les résultats pour les patients atteints de LZM et de LPL étaient similaires à ceux du groupe LF. L'entretien au rituximab chez les répondeurs s'est traduit par une amélioration du temps médian jusqu'à l'échec du traitement et du temps médian jusqu'à la première thérapie cytotoxique. Cette étude est citée par le NCCN comme soutenant l'inclusion de l'ER comme traitement de première intention prolongé facultatif dans le LZM. Mais comme dans le cas du LF, l'utilisation du rituximab en monothérapie pour l'induction est rarement choisie pour les patients atteints de LZM au Canada, ce qui réduit la pertinence de ces données.

Thérapie anti-CD20 et COVID-19

La pandémie de COVID-19 a influencé la discussion sur les risques et les avantages de l'entretien par le rituximab. Un certain nombre d'études ont montré que les patients atteints d'hémopathies malignes et qui avaient reçu un anti-CD20 réagissaient moins bien à la vaccination^{20,21} et qu'ils avaient de moins bons résultats lorsqu'ils contractaient la COVID-19^{22,23}. Une étude rétrospective multicentrique incluant 16 hôpitaux français a évalué 111 patients atteints de lymphome et admis à l'hôpital en mars et avril 2020 avec la COVID-19²⁰. L'étude a rapporté que 85 % des patients avaient un LNH à cellules B et que 71 % avaient reçu un traitement pour un lymphome dans les 12 mois précédant l'admission (63 % avaient reçu un traitement par anti-CD20). Un traitement récent par anti-CD20 était associé à une durée de séjour prolongée (RRI 2,26; IC à 95 % : 1,42 à 3,6, $p < 0,001$) et à un risque de décès plus élevé (RRI 2,17; IC à 95 % : 1,04 à 4,52) $p = 0,039$.

La cohorte française mentionnée ci-haut était une population non vaccinée admise à l'hôpital au début de la pandémie. Une méta-analyse récente examinant les résultats de la COVID-19 dans les indications de lymphome et de non-lymphome²¹, y compris les études publiées jusqu'en juin 2023, qui prend également en compte les patients vaccinés, a montré que l'utilisation d'anti-CD20 était associée à un risque significativement accru de maladie grave (rapport de cotes groupées 2,95, IC : 2,30 à 3,78) et de mortalité (rapport de cotes groupées 2,14, IC : 1,37 à 3,35).

Résumé

En fin de compte, le choix d'ajouter l'entretien au rituximab dans notre ère actuelle de traitement de première ligne des lymphomes indolents CD20-positifs nécessite une évaluation individualisée des risques et des avantages associés. Dans le cas du LCM, les preuves du bénéfice de l'ER sont claires, à la fois après une AGCS et après une induction au BR chez les patients non admissibles à l'AGCS. Dans la MW, les données issues d'ECR ont montré un manque de bénéfice. Pour le LZM, les données sont tout simplement insuffisantes. Dans le LF, l'ampleur du bénéfice de l'ER après le R-CHOP ou le R-CVP est considérable, avec une SSP médiane plus que doublée, passant de 4 à 10 ans. Cependant, alors que le BR améliore déjà la SSP à près de 6 ans

sans entretien, il n'existe pas de preuves de niveau 1 étayant un avantage supplémentaire de l'ER.

Une discussion sur l'ER ou l'observation chez un patient atteint de LF après une induction avec le BR devrait comprendre les points importants suivants. Reconnaître que les meilleures preuves en faveur de l'ER sont extrapolées à partir d'une population de patients ayant reçu un traitement d'induction inférieur. La profondeur de la réponse après l'induction (RC ou RP) peut influencer le degré du bénéfice de l'entretien par rituximab. Qu'il existe des preuves claires de risques infectieux potentiels et de risques liés à la COVID. Enfin, l'objectif de prolonger l'état de rémission actuel doit être nuancé en sachant que des traitements ultérieurs plus efficaces sont sur le point d'émerger (**Tableau 1**).

Auteur correspondant :

D' David Macdonald

Courriel : davidmacdonald@toh.ca

Divulgations des liens financiers :

E.K. : Aucun à déclarer.

D.M. : Honoraires de consultation : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Kite/Gilead, Roche, Seagen

Références

- van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2853-2858. doi:10.1200/JCO.2009.26.5827
- Le M, Ghazawi FM, Alakel A, Netchiporouk E, Rahme E, Zubarev A, et al. Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. *Curr Oncol.* 2019;26(4):e473-e481. doi: 10.3747/co.26.4625
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815-2824. doi:10.1200/JCO.19.01073
- Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-991. doi:10.1200/JCO.18.00605

Étude/Devis	N° de patients	Traitement d'induction	Comparaison	Résultats
Rummel <i>et al.</i> (StiL-NHL1)/ECR ⁴	447	BR vs R-CHOP	Aucun entretien dans les 2 groupes	SSPm : 69,5 vs 31,2 mois SG : non statistiquement significative ($p = 0,249$) TTNT médian : NA (IC à 95 % : 124,9 à NA) vs 56 mois (IC à 95 % : 39,1 à 82,0)
Lymphome folliculaire				
Bachy <i>et al.</i> (PRIMA)/ECR ²	1018	R-CHOP ou R-CVP ou R-FCM	ER x 2 ans vs observation	SSP : 10,5 vs 4,1 ans ($p < 0,001$) SG : NA vs NA ($p = 0,7948$) TTNCT : NA vs 9,3 ans ($p < 0,001$)
Kahl <i>et al.</i> (PRIMA)/ECR ¹¹	289	Rituximab x 4 doses	ER vs retraitement avec rituximab	7 ans depuis la 1 ^{re} thérapie cytotoxique : 83 % vs 63 % ($p = 0,001$) SG : 83 % vs 84 % ($p = 0,5972$)
Hill <i>et al.</i> /analyse rétrospective ⁶	640	BR	ER vs observation	SSP à 3 ans : 84,2 % vs 61,2 % ($p < 0,001$) SG à 3 ans : 94,3 % vs 85,1 % ($p = 0,001$)
Lymphome à cellules du manteau				
Sarkozy <i>et al.</i> (LyMA)/ECR ¹⁴	240	R-DHAP + Autogreffe de cellules souches	ER x 2 ans vs observation	SSE : NA vs 5,8 ans ($p < 0,0001$) SSP : NA vs 6,1 ans SG estimée à 7 ans : 83,2 % vs 72,2 % ($p = 0,087$)
Macroglobulinémie de Waldenström				
Rummel <i>et al.</i> (StiL-NHL7-2008 MAINTAIN)/ ECR ¹⁷	288	BR	ER vs observation	SSP : 101 vs 83 mois ($p = 0,32$) SG : NA dans les 2 groupes

Tableau 1. Résumé des essais contrôlés randomisés pertinents qui étudient le traitement d'entretien pour les lymphomes indolents CD20+; avec l'aimable autorisation de Edward Koo, M.D. et de David A. MacDonald, M.D., FRCPC.

Abréviations : BR : bendamustine, rituximab; ECR : essai contrôlé randomisé; ER : entretien avec le rituximab; NA : non atteinte; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; R-FCM : rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R-DHAP : rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine; SG : survie globale; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TTNT : *time to next treatment* (temps avant le prochain traitement); TTNCT : *time to next chemotherapy treatment* (temps avant la prochaine chimiothérapie).

5. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):7501. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
6. Kahl BS, Burke JM, van der Jagt R, Chang J, Wood P, Hawkins TE, et al. Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGHT trial. *Blood.* 2017;130 (Supplement 1):484. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.484.1484
7. Hill BT, Nastoupil LJ, Winter A, Becnel M, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;184(4):524-535. doi: 10.1111/bjh.15720
8. Rummel M, Buske C, Hertenstein B, Lerchenmüller C, Koenigsmann M, Lange E, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): initial results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN study). *Blood.* 2018;130 (Supplement 1):483. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.483.483
9. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019;37(2):144-152. doi: 10.1200/JCO.18.00400
10. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJ, et al. Obinutuzumab versus rituximab immunochemotherapy in previously untreated iNHL: final results from the GALLIUM study. *Hemasphere.* 2023;7(7):e919. doi:10.1097/HS9.0000000000000919
11. Suleman A, Aktar SJ, Ante Z, Liu N, Chan K, Cheung MC, et al. Outcomes of patients with indolent lymphoma treated with bendamustine plus rituximab compared to rituximab plus CVP or CHOP chemoimmunotherapy in Ontario. *Br J Haematol.* 2023;202(6):1104-1118. doi: 10.1111/bjh.18972
12. Kahl BS, Jegede O, Peterson CG, Swinnen LJ, Habermann TM, Schuster SJ, et al. Long-term follow-up of the RESORT study (E4402): a randomized phase III comparison of two different rituximab dosing strategies for low-tumor burden follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):774-778. doi:10.1200/JCO.23.01912
13. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):248-256. doi: 10.1200/JCO.19.01294
14. Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment outcomes and roles of transplantation and maintenance rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results from large real-world cohorts. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):541-554. doi:10.1200/JCO.21.02698
15. Sarkozy C, Thieblemont C, Obéric L, Moreau A, Bouabdallah K, Damaj G, et al. Very long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle cell lymphoma included in the LYMA trial, a LYSA study. *J Clin Oncol.* 2024;42(7):769-773. doi:10.1200/JCO.23.01586
16. Vidal L, Gafter-Gvili A, Dreyling M, Ghielmini M, Witzens-Harig M, Shpilberg O, et al. Maintenance treatment for patients with mantle cell lymphoma. *Hemasphere.* 2018;2(4):e136. doi:10.1097/HS9.0000000000000136
17. Saurabh Zanwar, Abeykoon JP. Treatment paradigm in Waldenström macroglobulinemia: frontline therapy and beyond. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221093962. doi:10.1177/20406207221093962
18. Rummel MJ, Lerchenmuller CA, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schulz H, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood.* 2019;134(Supplement_1):343. doi: 10.1182/blood-2019-121909
19. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol.* 2016;173(6):867-875. doi: 10.1111/bjh.14007
20. Wirth SRM, Podar K, Pecherstorfer M, Wohlfarth P, Jaeger U, Singer J. Evaluation of antibody responses in patients with B-Cell malignancies after two and three doses of Anti-SARS-CoV-2 S vaccination-a retrospective cohort study. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):524. doi: 10.3390/cancers15020524
21. Liatsou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Lykos S, Ntanasis-Stathopoulos A, Gavriatopoulou M, Psaltopoulou T, et al. Adult patients with cancer have impaired humoral responses to complete and booster COVID-19 vaccination, especially those with hematologic cancer on active treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2266. doi: 10.3390/cancers15082266
22. Duléry R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96(8):934-944. doi: 10.1002/ajh.26209
23. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology.* 2023;31(6):3339-3355. doi: 10.1007/s10787-023-01349-z



Canadian Hematology Today
Science pour le monde réel

canadianhematologytoday.com

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

© 2024 Canadian Hematology Today.

**VOL. 3
NUMÉRO 1
Printemps 2024**

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

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

