

INNOVATIONS EN ONCO-HÉMATOLOGIE QUE RETENIR DE 2017 ?

Le paysage de la prise en charge du Myélome Multiple est en constante évolution, avec de plus en plus d'options thérapeutiques disponibles. Les nouvelles les plus excitantes viennent probablement d'une nouvelle classe de thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) par différents mécanismes. Des CAR-T cells et des conjugués « anticorps-médicaments » visant cet antigène se révèlent très prometteurs. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) et le recours aux techniques cytogénétiques et moléculaires nous aideront sans doute dans le futur à sélectionner les traitements les plus appropriés pour nos patients. La prise en charge du MM en phase précoce risque aussi de modifier de façon drastique l'approche que nous avons de cette maladie à l'heure actuelle. En ce qui concerne la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, les innovations abordées dans cet article concernent l'évolution des thérapies orales et l'intérêt des nouvelles méthodes de stadification.

Marie-Christiane Vekemans, Eric Van Den Neste, Sarah Bailly

MOTS-CLÉS ► Myélome Multiple, leucémie lymphoïde chronique, thérapies ciblées, international prognostic index

Innovations in onco-haematology : What to remember from 2017 ?

The landscape of Multiple Myeloma treatments is rapidly evolving, with more and more potent therapeutic options. The most exciting news are probably those regarding a new class of therapies targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) via different mechanisms. CART-cells as well as antibody-drug conjugates targeting this antigen have yielded very promising results. This next-generation MM treatments will probably lead to a paradigm shift from purely "survival-focused" to "quality of-life-focused". Biomarkers of minimal residual disease (MRD) and molecular/cytogenetic techniques will undoubtedly be of great help in redefining treatment goals and selecting appropriate treatments. Treating MM in earlier stages will also impact the way we consider this disease today. The management of chronic lymphocytic leukemia has evolved tremendously over the past years, notably due to the efficacy of new oral therapies and the increased consideration of prognostic factors.

KEY WORDS

Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukaemia, targeted therapies, international prognostic index

SOMMAIRE

**Nouveautés dans le myélome multiple :
que retenir du congrès de la société américaine
d'hématologie de 2017**

Marie-Christiane Vekemans

Leucémie lymphoïde chronique : quoi de neuf ?

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Marie-Christiane Vekemans

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Marie-Christiane Vekemans
marie-christiane.vekemans@uclouvain.be

NOUVEAUTÉS DANS LE MYÉLOME MULTIPLE, QUE RETENIR DU CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE D'HÉMATOLOGIE DE 2017

Marie-Christiane Vekemans

Résumé

Les nouvelles les plus excitantes du Congrès annuel de la Société américaine d'Hématologie concernant le Myélome Multiple (MM) viennent probablement d'une nouvelle classe de thérapies ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) par différents mécanismes. Des CAR-T cells et des conjugués « anti-corps-médicaments » visant cet antigène se révèlent très prometteurs.

Le paysage de la prise en charge du MM est en constante évolution, avec de plus en plus d'options thérapeutiques disponibles, ce qui risque de placer les médecins devant des choix thérapeutiques complexes. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) et le recours aux techniques cytogénétiques et moléculaires nous aideront sans doute dans le futur à sélectionner les traitements les plus appropriés pour nos patients.

La prise en charge du MM en phase précoce risque aussi de modifier de façon drastique l'approche que nous avons de cette maladie à l'heure actuelle.

New developments in multiple myeloma: take-home messages from the American Society of Hematology annual meeting 2017

The most exciting news from the 59th annual meeting of the American Society of Hematology in the field of multiple myeloma (MM) are probably those regarding a new class of therapies targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) via different mechanisms. CAR T-cells as well as antibody-drug conjugates targeting this antigen have yielded very promising results. This next-generation MM treatments will probably lead to a paradigm shift from purely "survival-focused" to "quality-of-life-focused". With such a rapidly-evolving landscape of MM treatments, comprising more and more potent therapeutic options, physicians will face the difficult task of choosing the most adequate therapy for their patients. Biomarkers of minimal residual disease (MRD) and molecular/cytogenetic techniques will undoubtedly be of great help in redefining treatment goals and selecting appropriate treatments. Treating MM in earlier stages will also impact the way we consider this disease today.

INTRODUCTION

Avec plus de 900 articles s'intéressant au myélome multiple (MM), le Congrès Annuel de la Société Américaine d'Hématologie 2017 montre une fois de plus le grand intérêt de la communauté scientifique vis-à-vis de cette pathologie, et les efforts qui sont déployés pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer de nouveaux traitements.

UNE STRATÉGIE CURATIVE POUR LE MYÉLOME INDOLENT

Le myélome indolent est une dyscrasie plasmocytaire asymptomatique qui se caractérise par un risque de progression vers le myélome variable selon les patients. Chez les patients présentant un risque élevé (>80% à 2 ans), les espagnols ont montré qu'un traitement précoce par lénalidomide et dexaméthasone permettait de ralentir cette progression et d'améliorer la survie (1).

Mateos a proposé une étude de phase 2 à visée curative (CESAR) concernant des patients présentant

un myélome indolent à haut risque de progression (2). Nonante patients âgés de moins de 70 ans et éligibles à l'autogreffe, ont été traités par 6 cycles d'induction de KRd (carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone), suivis par un traitement intensif par melphalan et autogreffe, puis 2 cycles de consolidation par KRd, puis un traitement de maintenance par lénalidomide et dexaméthasone pour une période maximale de 2 ans. La maladie résiduelle (MRD) a été évaluée par cytométrie en flux de nouvelle génération après l'induction, l'autogreffe, la consolidation, puis annuellement ultérieurement. Sur les 43 patients évaluables pour la réponse après l'induction, on note un taux de réponse globale de 98% avec un taux de réponse complète de plus de 46%, de très bonne réponse partielle (VGPR) de 37% et de MRD négative de 38%. En analysant les patients ayant terminé l'induction, la greffe et la consolidation, on note une amélioration constante de la réponse, avec plus de 85% d'entre eux atteignant une réponse complète, avec un profil de toxicité acceptable. Les résultats encourageants de cette étude à visée curative nécessitent évidemment un suivi plus important, mais représentent sans conteste une voie d'avenir intéressante pour ces patients.

MYÉLOME INDOLENT, DOIT-ON ATTENDRE POUR LES TRAITER ?

Hofmeister a rapporté les résultats préliminaires de l'étude CENTAURUS de phase 2 qui évalue 3 dosages de daratumumab administrés chez les patients présentant un myélome indolent de risque intermédiaire ou de haut risque (3). Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG Kappa dirigé contre le CD38 présent sur les plasmocytes, présentant un mode d'action immuno-modulateur complexe. Les patients éligibles devaient avoir été diagnostiqués avec un myélome indolent endéans les 5 dernières années, présentant une plasmocytose médullaire entre 10% et 60% et au moins un critère de haut risque. En présence de critères CRAB, les patients étaient exclus. Le daratumumab était administré en monothérapie selon un schéma « long » (une fois par semaine au cycle 1, une fois toutes les 2 semaines aux cycles 2 et 3, une fois toutes les 4 semaines aux cycles 4 à 7, puis une fois toutes les 8 semaines jusqu'au cycle 20), un schéma « intermédiaire » (une fois par semaine pour le cycle 1, une fois toutes les 8 semaines jusqu'au cycle 20) ou un schéma « court » (une fois par semaine pour le cycle 1). Les patients étaient suivis pour la réponse biologique suivant les critères IMWG et par résonance magnétique une fois tous les 6 mois. L'objectif primaire de cette étude était à la fois le taux de réponse complète et le taux de progression. Un total de 123 patients a été enrôlé. Après un suivi médian de 9,6 mois, le taux de réponse globale est supérieur dans le schéma « long » comparé aux deux autres schémas. La survie sans progression (PFS) médiane n'est pas atteinte avec aucun des 3 bras de traitement, mais la PFS à 12 mois est de 95% avec le schéma « long » comparée à 88 et 81% respectivement, pour les schémas « intermédiaire » et « court ». Les données en termes d'efficacité sont en cours d'analyse, un *follow-up* plus long sera nécessaire, mais ces résultats ont déjà suscité la mise sur pied d'une étude de phase 3 qui évaluera l'administration du daratumumab selon un schéma « long », dans sa forme sous-cutanée, chez les patients de haut risque présentant un myélome indolent.

LE DARATUMUMAB EN 1^{ÈRE} LIGNE DE TRAITEMENT DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Le daratumumab s'est révélé d'un grand intérêt dans la prise en charge des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire, ces dernières années, en augmentant la PFS et en permettant d'obtenir des réponses profondes quand administré en combinaison avec un traitement standard. Cet anticorps est maintenant testé en première ligne thérapeutique dans l'hypothèse qu'il puisse apporter un bénéfice nettement plus important chez les patients n'ayant jamais été traités.

Mateos a rapporté les résultats de l'étude ALCYON de phase 3 qui évalue la tolérance et l'efficacité du daratumumab

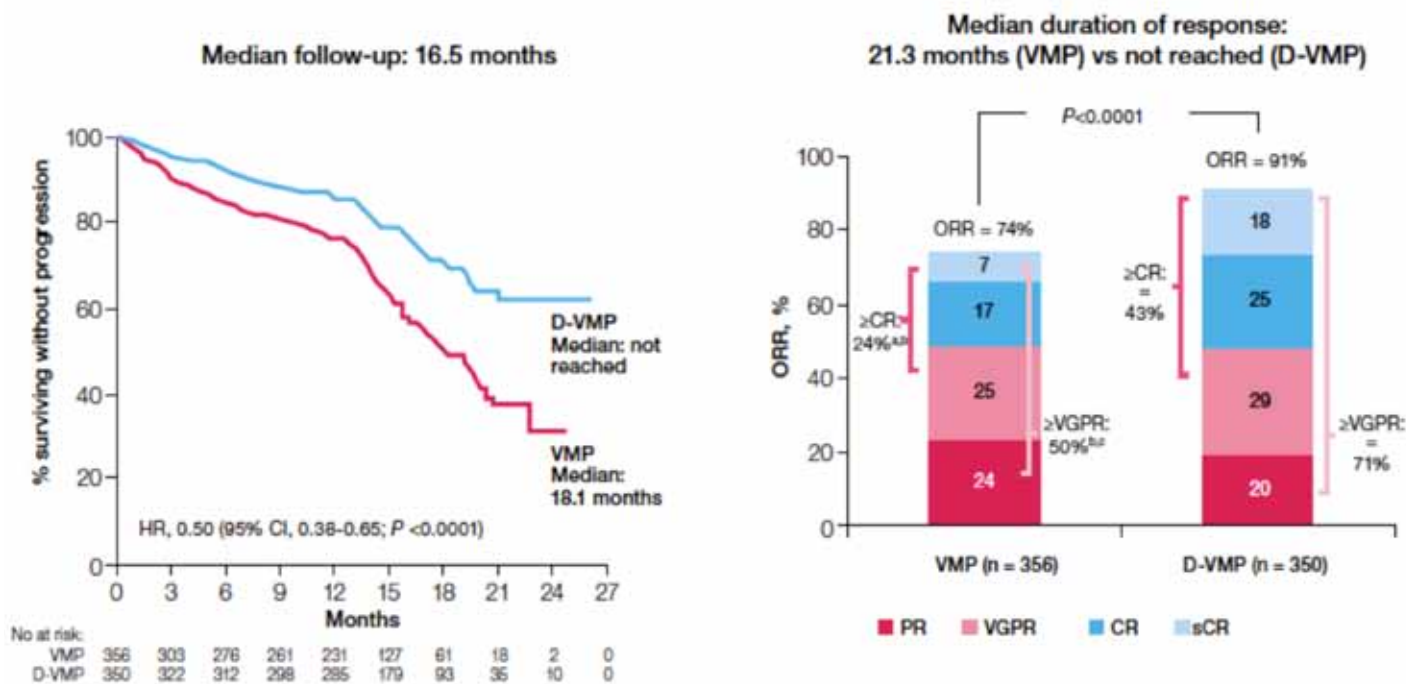
en combinaison avec VMP (bortezomib, melphalan, prednisone) chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à l'autogreffe (4). Un total de 706 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir soit le VMP soit le VMP en association au daratumumab. Le VMP était administré pour 9 cycles de 6 semaines. Pour les patients randomisés dans le bras investigationnel (D-VMP), le daratumumab était administré à la dose classique de 16 mg/kg une fois par semaine pour le cycle 1, une fois toutes les 2 semaines pour les cycles 2 à 9, puis une fois toutes les 4 semaines à partir du cycle 10 et ce, jusqu'à progression. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans progression. Après un suivi médian de 16,5 mois, la combinaison de D-VMP permet d'observer un doublement de la PFS (HR 0,5), ce qui représente une réduction de 50% du risque de progression ou de décès. Un nombre plus important de patients atteint d'excellentes réponses (réponse complète dans 42,6% pour D-VMP *versus* 24,6% pour VMP), avec un triplement du nombre de patients atteignant une maladie résiduelle négative (22,3% avec D-VMP *versus* 6,2% avec VMP) (figure 1). Le bénéfice rapporté concerne tous les sous-groupes de patients analysés, y compris les patients âgés de plus de 75 ans, et ceux présentant une maladie à haut risque (stade ISS à 3 et cytogénétique défavorable). L'ajout de daratumumab au traitement standard VMP n'a pas occasionné de toxicité particulière si ce n'est un risque majoré d'infections respiratoires. Bien que les données de survie soient encore immatures, ces résultats semblent encourageants et supportent l'usage du daratumumab en traitement de première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués, non éligibles à la greffe.

TRANSPLANTATION, EN PREMIÈRE LIGNE OU ULTÉRIEUREMENT, SIMPLE OU DOUBLE ?

Le rôle de la transplantation chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un MM reste un sujet de débat à l'aire des nouvelles drogues. *Cavo* a présenté les résultats d'une étude internationale conduite par l'*European Myeloma Network* en association avec l'*HOVON* qui compare de façon prospective, l'apport de l'autogreffe *versus* l'usage d'un inhibiteur du protéasome (PI) (R1, randomisation 1) d'une part, et un traitement de consolidation *versus* l'absence de consolidation (R2, randomisation 2) d'autre part, suivi d'un traitement de maintenance (5,6).

Dans la première partie de l'étude (5), sur les 1503 patients enrôlés, 1192 étaient éligibles pour R1. Après 3 à 4 cycles d'un traitement d'induction à base de bortezomib, les patients âgés de moins de 65 ans étaient randomisés pour recevoir soit un traitement intensif avec autogreffe soit un traitement standard comportant du VMP pour 4 cycles de 42 jours, chaque cycle comprenant 8 doses de bortezomib. L'objectif primaire était la survie sans progression à partir de R1. En comparaison avec VMP, le traitement intensif suivi d'autogreffe augmente de façon significative la qualité de la réponse et améliore la PFS. Ce bénéfice est observé à

Figure 1 : Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) dans l'étude ALCYONE de phase 3⁴



50% reduction in risk of progression or death, higher ORR, ≥VGPR, ≥CR with D-VMP (P<0.0001)

^AP value calculated with Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test, ^BP<0.0001. PFS, progression-free survival, HR, hazard ratio; CI, confidence interval. ORR, overall response rate; sCR, stringent complete response; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; D, daratumumab.

travers les différents sous-groupes de patients, quel que soit leur risque. La randomisation pour la greffe est un facteur indépendant prédictif d'une augmentation de PFS et prolonge de façon significative la survie chez les patients de risque élevé, incluant les stades R-ISS 3 et les patients porteurs des anomalies cytogénétiques t(4;14), t(14;16) et del(17p).

Dans la seconde partie de l'étude (6), on a étudié l'importance de réaliser une simple ou une double autogreffe. La randomisation a été basée sur le fait que certains centres appliquent d'office la politique de la double autogreffe. Les patients ont donc été randomisés pour recevoir soit du VMP soit une autogreffe (ASCT-1) soit une double autogreffe (ASCT-2) (1 :1 :1), cette double autogreffe étant réalisée dans un délai de 2 à 3 mois après la première. L'objectif primaire de l'étude était de déterminer la PFS à partir de R1. Parmi les 618 patients enrôlés dans cette partie du protocole, 203 ont reçu VMP, 208 une greffe, 208 deux greffes. En terme de résultats, la double autogreffe permet d'augmenter la PFS et la survie de l'ensemble de la population, et particulièrement pour les patients présentant une maladie de haut risque (stade R-ISS avancé, profil cytogénétique défavorable).

L'incorporation du bortézomib en R2 permet de gommer le risque de progression ou de décès lié à ces facteurs péjoratifs, particulièrement chez les patients porteurs d'une del(17p).

Cette étude confirme la nécessité de garder en considération la transplantation comme option thérapeutique permettant d'améliorer le devenir des patients.

THÉRAPIE PAR CART-CELLS

L'immunothérapie par CAR (chimeric antigen receptor) T-cell a pris une expansion remarquable dans le traitement de nombreux cancers hématologiques ces dernières années. Pour tester l'efficacité et la toxicité de ce type d'approche dans le MM en rechute ou réfractaire (RR), Berdeja a mis au point un modèle de CAR de seconde génération ciblant BCMA (B-cell maturation antigen) de façon à rediriger les cellules T contre les cellules myélomateuses (7). BCMA est un récepteur de surface de la famille TNF requis pour la survie des cellules plasmocytaires mais aussi exprimé sur les cellules de MM. Dans une étude de phase 1 multicentrique, ce composé a été proposé à des

patients atteints de MMRR, ayant déjà reçu un minimum de 3 lignes de traitement incluant un PI et un agent immunomodulateur (IMiD) ou qui étaient réfractaires à ces 2 classes de médicaments. L'étude imposait en outre que 50% des cellules myélomateuses expriment BCMA pour que le patient puisse être enrôlé. Après leucaphérèse, transduction et expansion, les lymphocytes étaient restitués au patient après une lymphodéplétion induite par 3 jours de fludarabine 30 mg/m² et de cyclophosphamide 300 mg/m² administrés avant l'injection unique des CAR T-cells. L'objectif primaire était de déterminer les effets indésirables dont la dose toxique limitante (DLT). D'autres paramètres ont été évalués tels que la qualité et la durée de la réponse, la MRD, la PFS et la survie. Sur les 21 patients qui ont reçu les CAR T, 18 se sont révélés évaluables pour la réponse. Ils avaient reçu une moyenne de 7 lignes de traitement, tous avaient subi une autogreffe, et 57% d'entre eux présentaient un profil cytogénétique défavorable.

Après un suivi médian de 15.4 semaines à partir de l'infusion des CAR T, aucune DLT n'a été constatée. Il n'y a pas eu d'incidence accrue de complications neurologiques. Des syndromes de relargage de cytokines (CRS), essentiellement de grade 1 ou 2, ont été rapportés, de résolution rapide endéans les 24 heures. Un patient est décédé des suites d'un arrêt cardiaque 4 mois après l'infusion de CAR T, alors que sa maladie était tout à fait contrôlée, mais dans un contexte d'antécédents cardiovasculaires chargés. Le taux de réponse globale était de 89%, voire 100% pour les patients ayant reçu des doses plus élevées (actives) de CART. Dix patients ont atteint une réponse complète, avec une MRD négative chez 9 d'entre eux. Ces résultats impressionnants supportent l'usage des CAR T comme nouvelle arme thérapeutique chez les patients porteurs d'un MMRR.

UN CONJUGUÉ « ANTICORPS-MÉDICAMENT » CONTRE BCMA

GSK2857916 est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 dirigé contre BCMA et lié à un agent ciblant les microtubules. Ce composé est rapidement internalisé et développe une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), conduisant à la mort cellulaire.

Dans une étude de phase 1, ce composé a été investigué chez 35 patients présentant un MMRR, multitraité, déjà exposés aux alkylants, PI et IMiDs (8). La plupart des patients étaient réfractaires à ces 2 classes de médicaments, et plus de 57% d'entre eux avaient reçu au moins 5 lignes thérapeutiques dont des anticorps monoclonaux. Administré en monothérapie, ce conjugué a permis d'obtenir un taux de réponse de plus de 60% (1 réponse complète stringente, 2 réponses complètes, 15 VGPR et 3 réponses partielles), le taux de réponses partielles étant de plus de 51%, la durée médiane de réponse n'étant pas atteinte, et la PFS avoisinant les 8 mois. Les effets secondaires se sont révélés acceptables, portant essentiellement sur

des thrombopénies et des atteintes cornéennes. Quand on se reporte aux taux de réponses globales de 30% observés avec le daratumumab monothérapie il y a quelques années, les taux de 60% rapportés avec ce composé se révèlent extrêmement prometteurs. La FDA a d'ailleurs accordé un statut particulier à ce produit pour le rendre accessible à des patients atteints de MMRR, en échec après 3 lignes de traitement, incluant un PI, un IMiD et un anticorps anti-CD38.

TESTER LA MALADIE RÉSIDUELLE FAIT PARTIE INTÉGRANTE DU SUCCÈS D'UN TRAITEMENT

L'évaluation de la maladie résiduelle dans le MM est devenue un objectif primaire dans toutes les études cliniques. Des techniques sensibles sont actuellement nécessaires pour monitorer cette MRD après traitement. *Avet-Loiseau* a analysé la MRD dans le protocole IFM/DFCI 2009 (9), en utilisant 2 techniques, la cytométrie en flux et le NGS (*next-generation sequencing*) (10). Dans cette étude, 700 patients nouvellement diagnostiqués ont été randomisés pour recevoir ou non, après une induction par VRD (bortezomib, lenalidomide, dexaméthasone), un traitement de chimiothérapie intensive suivi d'autogreffe puis d'une maintenance par lenalidomide administré pendant 12 mois. La MRD a été évaluée avant et après la maintenance par une technique NGS particulièrement sensible, ciblant un gène de l'immunoglobuline, et permettant de détecter une cellule tumorale sur un million de cellules médullaires. Les résultats ont été corrélés avec la PFS et la survie. La MRD a pu être évaluée chez les 269 patients qui avaient atteint une VGPR, ceux n'atteignant pas la VGPR étant considérés comme MRD-positifs. Les patients atteignant un taux de MRD inférieur à 10⁻⁶ ont obtenu la meilleure PFS, raison pour laquelle cette valeur a été choisie comme cutoff de MRD-. Après un *follow-up* médian de 55 mois, avec ce cutoff, la PFS médiane n'a pas été atteinte pour les patients atteignant une MRD négative, alors qu'elle n'était que de 29 mois pour ceux ne l'atteignant pas. Les patients atteignant la MRD- sans transplantation présentaient une évolution identique à ceux transplantés. Parallèlement, les patients à haut risque cytogénétique atteignant une MRD- présentaient une évolution identique aux patients avec risque standard en MRD+. Finalement, le statut de MRD- était associé à une meilleure survie. Dans le futur, la MRD sera sans aucun doute retenue comme nouveau biomarqueur dans l'évaluation imposée par les études cliniques, le cutoff de 10⁻⁶ semblant être le meilleur facteur discriminant en termes de PFS et de survie.

RÉFÉRENCES

- Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, *et al.* Lenalidomide plus dexaméthasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 8: 1127-36.
- Mateos MV, Lopez JM, Rodriguez-Otero P, *et al.* Curative strategy for high-risk smoldering myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, lenalidomide and dexaméthasone (KRd) as induction followed by HDT-ASCT, consolidation with KRd and maintenance with Rd. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 402.
- Hofmeister C, Chari A, Cohen YC, *et al.* Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): CENTAURUS, a randomized, open-label, multicenter phase 2 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 510.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, *et al.* Phase 3 randomized study of Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) ineligible for transplant (ALCYONE). American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract LB4.
- Cavo M, Hajek R, Pantani L, *et al.* Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 397.
- Cavo M, Gay FM, Patriarca F, *et al.* Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 401.
- Berdeja JG, Lin Y, Raje N, *et al.* Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a multicenter study of bb2121 Anti-BCMA CAR T cell therapy. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 740.
- Trudel S, MD, Lendvai N, Popat R, *et al.* Deep and durable responses in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): preliminary results from part 2 of study BMA117159. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 741.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexaméthasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1311-1320.
- Avet-Loiseau H, Lauwers-Cances V, Corre J, *et al.* Minimal residual disease in multiple myeloma: final analysis of the IFM2009 trial. American Society of Hematology 59th Annual meeting 2017; abstract 435.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE, QUOI DE NEUF ?

Sarah Bailly, Eric Van Den Neste, Marie-Christiane Vekemans

Résumé

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique a énormément évolué ces dernières années. L'efficacité des nouvelles thérapies orales et l'importance des facteurs pronostiques en sont les principaux témoins.

Chronic lymphocytic leukemia:

What's new?

The management of chronic lymphocytic leukemia has evolved tremendously over the past years, notably due to the efficacy of new oral therapies and the increased consideration of prognostic factors.

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par un excès de prolifération d'une population lymphocytaire B mature infiltrant le sang, la moelle et les organes lymphoïdes. En Belgique, elle occupe la seconde place en incidence des maladies lymphoprolifératives B après les lymphomes B diffus à grandes cellules, et représente la forme la plus commune de leucémie. Elle touche principalement une population âgée, avec un pic aux

alentours de 70 ans et un sexe ratio d'environ 2 hommes pour une femme. La LLC est souvent de découverte fortuite, asymptomatique. À peu près un tiers des patients ne nécessitera jamais de traitement spécifique. Les enjeux sont multiples en termes de diagnostic, de stadification, d'indications et d'options thérapeutiques.

SUCCÈS DES THÉRAPIES CIBLÉES

Dans les années 2000, l'arrivée du Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, associé aux analogues des purines avait permis d'améliorer de manière significative la survie des patients traités. Une dizaine d'années plus tard, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (ITKB) et de la phosphatidylinositol-3-kinase delta (Idelalisib) a révolutionné la prise en charge de la LLC. Ces thérapies orales ont fait preuve de leur efficacité, notamment chez les patients porteurs d'une mutation de mauvais pronostic telle que la délétion 17p ou mutation TP53, et/ou en rechute après chimiothérapie. Avec le recul, nous savons que la réponse à ces molécules n'est pas « éternelle » et que de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires.

Le dernier arrivant, le Venetoclax, agent oral anti-BCL2 approuvé en 2016, offre en monothérapie, une rémission profonde et durable à des patients porteurs d'une délétion 17p réfractaires/en rechutes après inhibiteurs de tyrosine kinase ou progressifs après leur arrêt. Ces traitements sont disponibles en Belgique sous certaines conditions. À l'heure actuelle, les principaux enjeux de ces nouvelles options thérapeutiques portent sur la gestion des effets secondaires, la compliance des patients ainsi que sur la

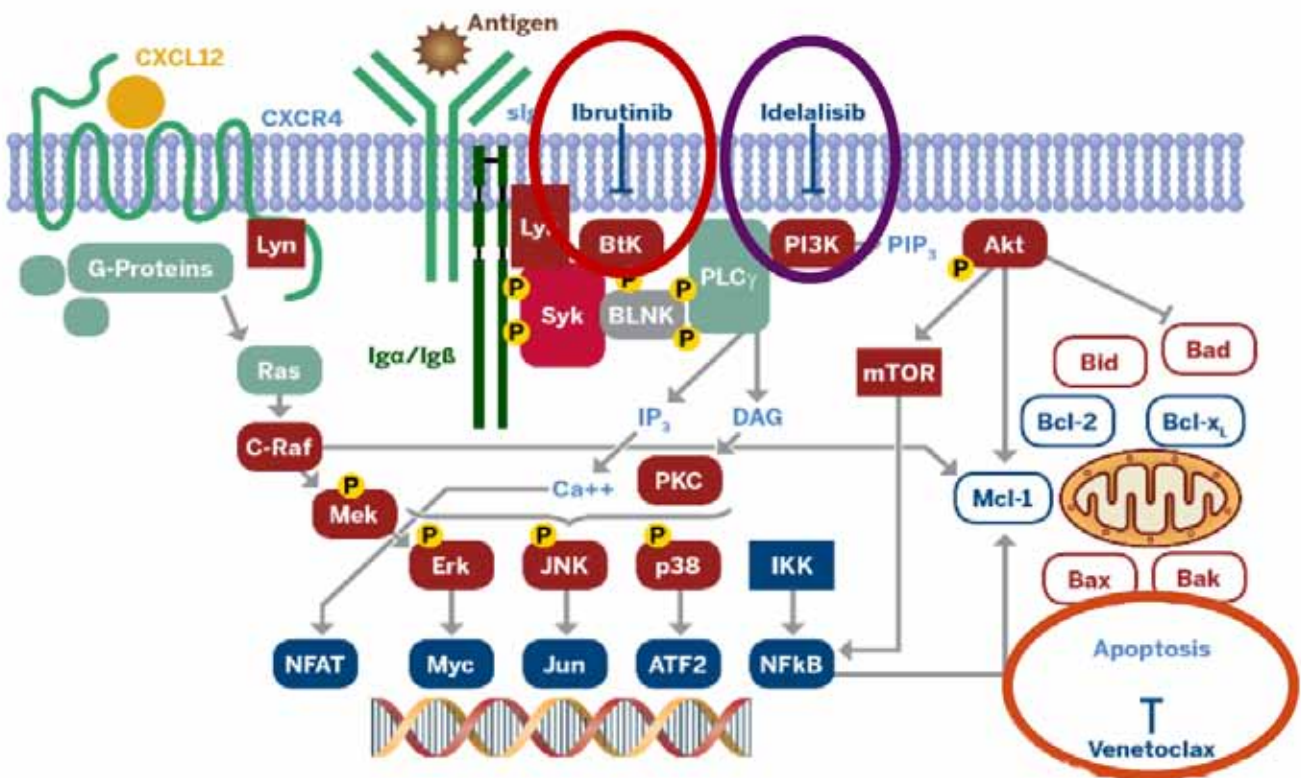
durée du traitement qui, jusqu'à présent, est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. De nouvelles armes telles que les IMiDs, les anti-PD1 ou les CAR-T offrent de belles perspectives pour l'avenir (figure 1).

LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques dans la LLC sont multiples et complexes. Au diagnostic, il existe une ou plusieurs anomalies génétiques dans près de 80% des cas, avec différents impacts sur la survie globale des patients. Les essais thérapeutiques encouragent l'utilisation de scores pronostiques tels que l'IPI-CLL afin de stadifier au mieux la maladie. Ce score se base sur l'existence ou non d'une mutation des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH), la présence d'une délétion 17p, le taux de beta-2 microglobuline, le stade RAI et/ou Binet et l'âge.

Cette stadification a un impact pronostique, mais également thérapeutique. Par exemple, l'existence d'une configuration IgVH mutée offre un meilleur pronostic en termes de survie globale et de survie sans progression, et conférerait une sensibilité à la chimiothérapie. La présence d'une délétion 17p est de mauvais pronostic, associée à un temps moyen de latence avant traitement de 9 mois et un caractère de résistance à la chimiothérapie. Les patients

Figure 1 : Mécanisme d'action des nouveaux agents oraux (12)



porteurs de cette anomalie ont avantage à être traités par ITKB (Ibrutinib), Idelalisib, et anti-BCL2 (Venetoclax).

Les données récentes suggèrent que le traitement par ITKB offre des résultats qui ne dépendent pas de la présence ou de l'absence de certains facteurs pronostiques tels que le statut IgVH, la présence d'une délétion 11q, d'une trisomie 12 ou d'un caryotype complexe (>3 anomalies) mais que cela ne serait pas le cas pour la délétion 17p et le caryotype complexe (>5 anomalies).

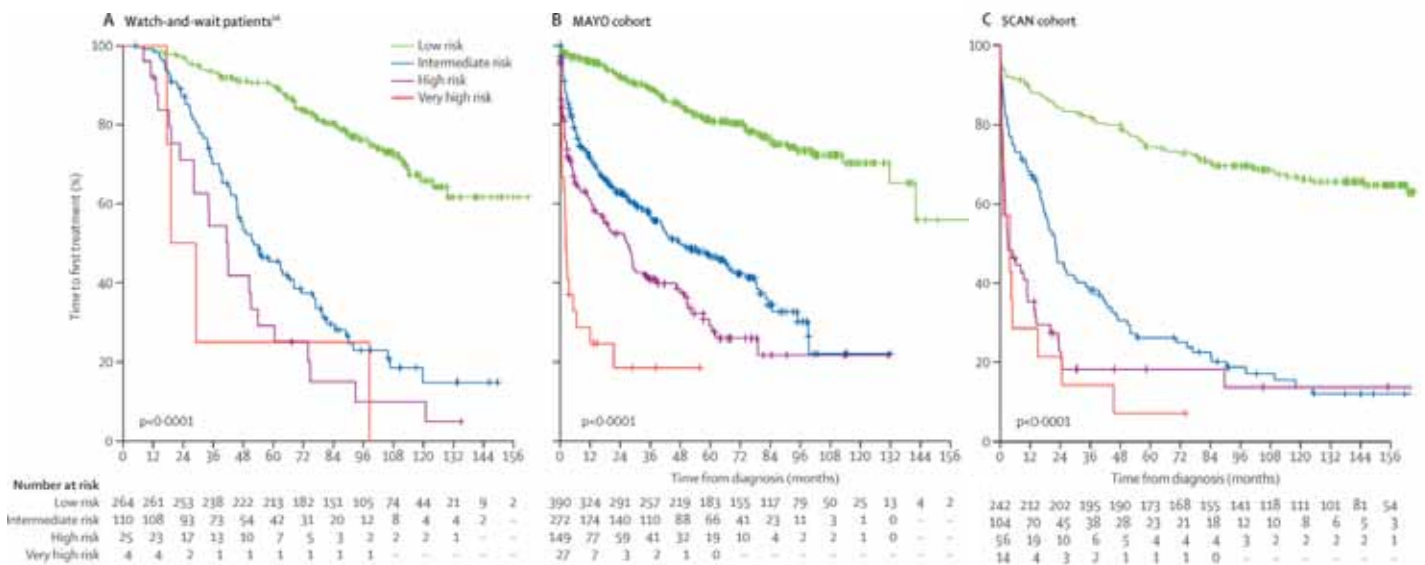
Par ailleurs, on observe souvent lors des rechutes une évolution clonale avec prolifération de sous clones entraînant un caractère d'agressivité de la maladie et nécessitant une prise en charge adaptée. La notion de maladie résiduelle en fin de traitement semble également être un marqueur pronostique important à prendre en considération (figure 2).

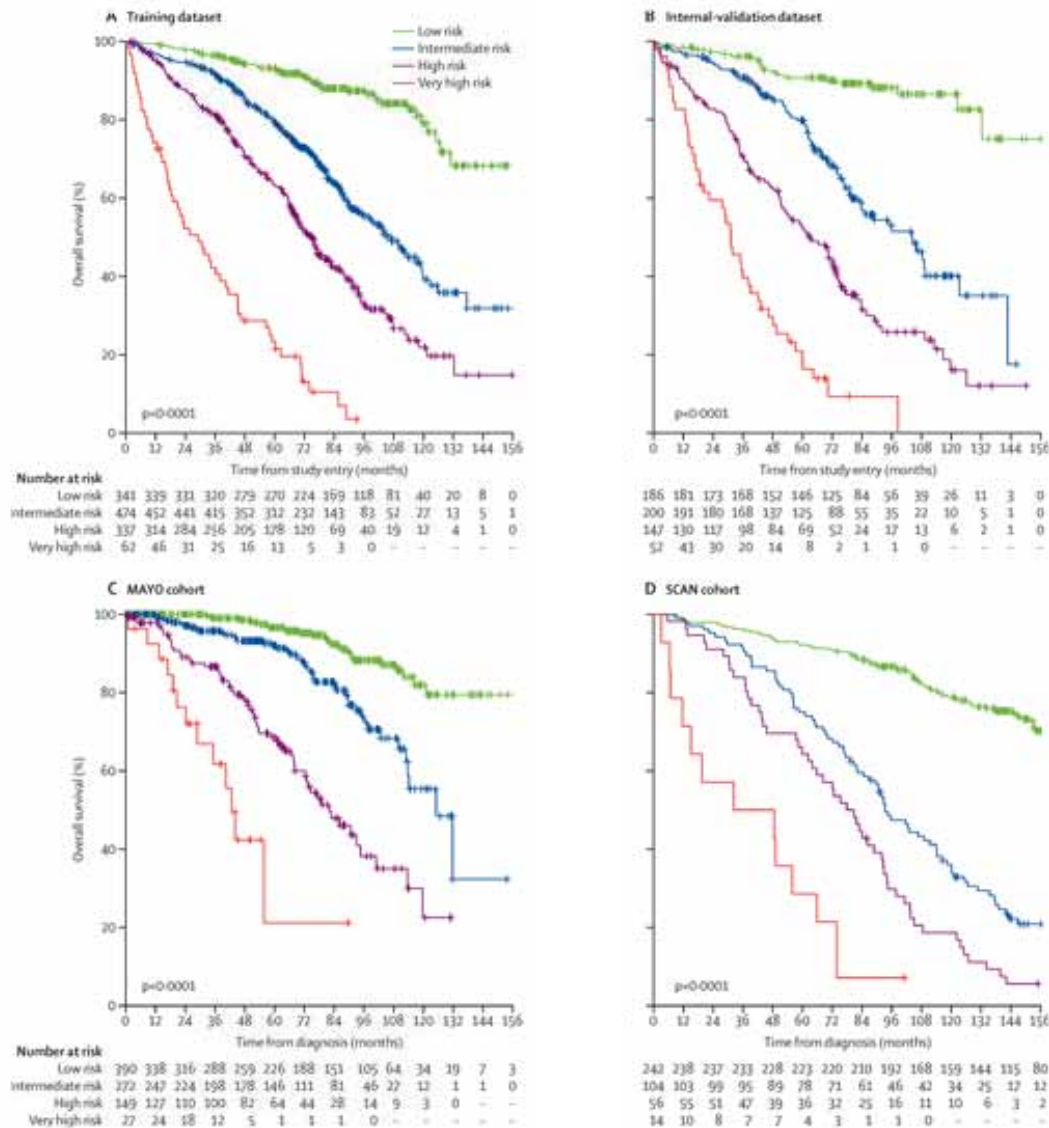
Figure 2 : CLL – International Prognostic Index (1).

CLL - International Prognostic Index (CLL-IPI)				
Variable		HR	Grading	
17p del/p53 mut	No or Yes	4.2	4	
IgV _H	Mut or Unmut	2.6	2	
B2 microglobulin	≤ or > 3.5 mg/dl	2	2	
Stage	Rai 0 vs 1-4 Binet A vs B-C	1.6	1	
Age	≤ or > 65y	1.7	1	
Risk group		%	5y TTFT	5y OS
low	0-1	47	80%	94%
intermediate	2-3	33	47%	91%
high	4-6	18	29%	68%
very high	7-10	3	19%	21%

International CLL-IPI working group, Lancet Oncol 2016

TTFT





RÉFÉRENCES :

1. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data; *Lancet Oncol.* 2016.
2. Kipps T, Fraser G, Coutre S, *et al.* Integrated analysis: outcomes of ibrutinib-treated patients with CLL/SLL with igh-risk prognostic factors; *Hematol Oncol.* 2017;35 S2:109-111.
3. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, *et al.* Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definition, association with others biomarkers and clinical impact; a retrospective study on behalf of ERIC; *Haematologica.* 2017; 102, S2: S461.
4. Stilgenbauer S, Chyla B, Eichhorst BN, *et al.* Venetoclax in relapsed/refractory CLL with 17p deletion: outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial; *Haematologica.* 2017;102, S2:S771.
5. Janssens A. Highlights in chronic lymphocytic leukemia; *Belgian Journal of Hematology.* 2017 ; vol8 129-132.
6. O'Brien S, Richard R, Coutre E, Flinn I *et al.* Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016 ; 128:233.
7. Moreno C, Ritgen M, Rawstron A. Is MRD eradication a desirable goal in CLL? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010 Mar;23(1):97-107.
8. Döhner H *et al.*; Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia; *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
9. Figure 34 mature B-cell neoplasms: incidence by subtype; *Belgian cancer registry, 2004-2012.*
10. Dighiero G. *CLL biology and prognosis*; ASH Education Program Book, 2005.
11. Hallek M *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open label, phase 3 trial; *Lancet* Oct. 2010.
12. Hallek M. *et al.* Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies; *Blood.* 2013.