

trois sont décédés de complications avant évaluation. Les patients présentant une atteinte du SNC sont tous décédés dans cette étude, soulignant le caractère pronostique très péjoratif de l'atteinte neuroméningée.

La médiane de suivi était de 55,6 mois. À 48 mois, la survie sans événement est de 71 % et la survie globale de 76,7 %. Les taux de survie sans événement et de survie globale étaient meilleurs dans le groupe *single-hit* par rapport au groupe *double-hit*.

Concernant la tolérance au DA-EPOCH-R, les principales toxicités sont hématologiques avec un taux élevé de neutropénie fébrile (56 %), mais aussi 53 % de neutropénie de grade 4 et 13 % de thrombopénie de grade 4, puis neurologiques (51 % de neurotoxicité de grade 2 ou 3). Trois patients ont présenté des complications infectieuses majeures et sont décédés de choc septique.

En conclusion, cette étude semble montrer l'intérêt d'un traitement

plus intensif que le R-CHOP en première ligne des DLBCL *single-* ou *double-hit*, ce que plusieurs études suggéraient déjà [5, 7]. Ainsi, le taux de réponse globale dans cette étude atteignait 87 % (dont 73,6 % de RC), alors que le taux de RC sous R-CHOP atteint seulement 40 % dans la littérature [8]. Le choix d'une stratégie par DA-EPOCH-R pourrait ainsi apporter une amélioration significative de la réponse et du pronostic en première ligne de ces lymphomes agressifs. Des études complémentaires de phase 3 sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats très intéressants, et pour préciser si l'amélioration de la réponse ne s'obtient pas au prix d'une toxicité majorée impactant la survie et la qualité de vie des patients.]

Références

[1] Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood* 2017 ; 129 : 280-8.

[2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90.

[3] Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009 ; 114 : 3533-7.

[4] Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3360-5.

[5] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014 ; 166 : 891-901.

[6] Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018 ; 5 : e609-17.

[7] Chen AI, Leonard JT, Okada CY, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2018 ; 59 : 1884-9.

[8] Merron B, Davies A. Double hit lymphoma: how do we define it and how do we treat it? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018 ; 31 : 233-40.

Leucémie lymphoïde chronique du sujet de plus de 80 ans : enfin des données prospectives sur les caractéristiques des patients et le traitement !

Arthur Bobin
Xavier Leleu
Brigitte Dreyfus
Cécile Tomowiak

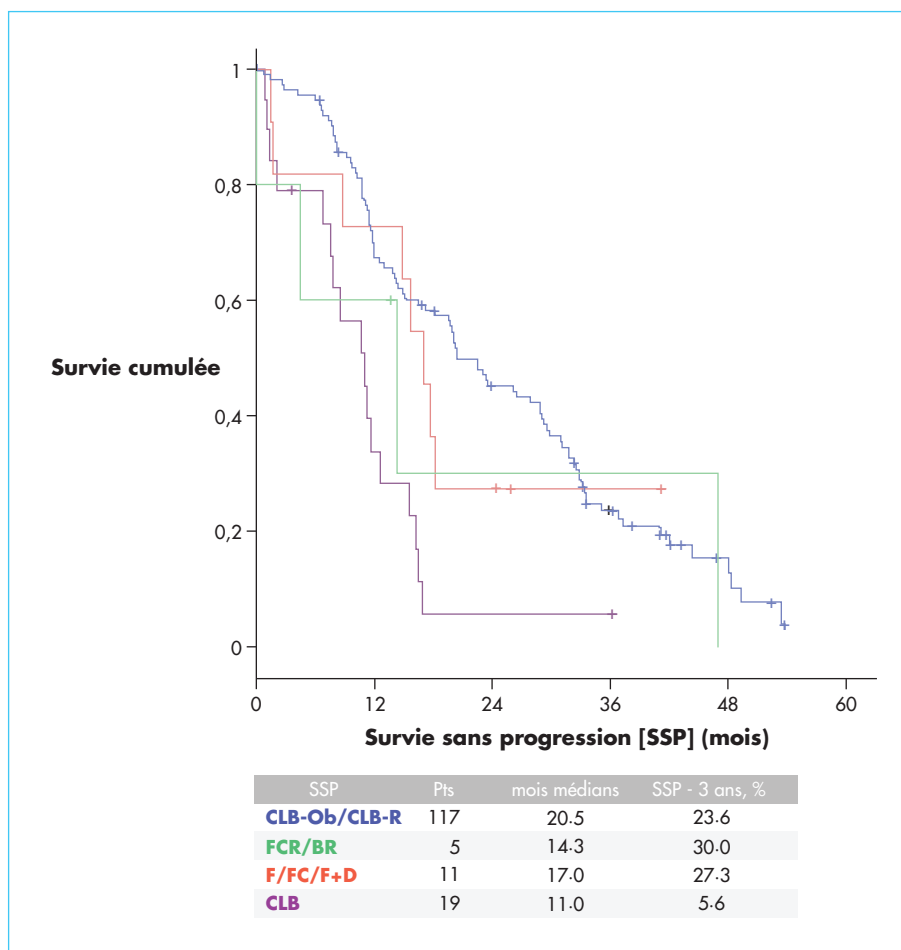
L'âge médian du diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est de 71 ans. Étant souvent diagnostiquée à un stade asymptomatique, où la conduite à tenir est donc la surveillance, un nombre important de patients se retrouvent âgés de plus de 80 ans au moment de débiter la première ligne de traitement. Toutefois, même si certaines études pivots se sont consacrées aux

patients âgés et/ou présentant des comorbidités, notamment les essais CLL11 [1] et RESONATE 2 [2], une fraction assez faible des patients inclus étaient âgés de plus de 80 ans (médiane d'âge de 73 ans). Par ailleurs, les deux seules investigations concernant cette classe d'âge, même si elles avaient montré qu'un traitement chez ces patients semblait réalisable, ont été réalisées de manière rétrospective limitant de ce fait leur impact [3, 4]. C'est pourquoi le Groupe allemand de la LCC (GCLLSG) s'est attaché à conduire un essai prospectif pour mieux

définir les caractéristiques, la prise en charge et le devenir des patients âgés de 80 ans et plus.

Al Sawaf et al. [5] ont inclus 152 patients à partir de sept essais cliniques de phase III tous menés par le GCLLSG, soit 4 % des patients de ces différents essais. L'âge médian était de 82 ans et, à l'exception d'une personne, tous présentaient au moins une comorbidité associée. Le *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS), échelle utilisée en gériatrie, allant de 1 à 14, permettant de lister les pathologies associées entre elles, et déjà utilisée dans d'autres essais

FIGURE 1



Survie sans progression chez les patients âgés de 80 ans ou plus selon les modalités de traitement.

sur la LLC, présentait un score médian de 8 (0-18). Concernant les marqueurs habituels de mauvais pronostic, 69 % des patients présentaient un statut IgVH non muté et 16 % une délétion 17p, ce qui est légèrement plus que ce que l'on peut retrouver habituellement chez les patients LLC en première ligne. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont reçu un traitement contenant du chlorambucil (CLB), CLB et rituximab (CLB-R) pour 40 % ($n = 56$) d'entre eux, CLB et obinutuzumab (CHL-Ob) pour 37 % ($n = 61$), et CLB en monothérapie pour 13 % ($n = 19$). Le reste de la cohorte a principalement reçu

des traitements par fludarabine en monothérapie ($n = 10$) ou en association avec le cylophosphamide seul (FC ; $n = 1$) ou avec le rituximab (RFC ; $n = 2$) ou bien rituximab-bendamustine (RB ; $n = 3$). Avec un suivi médian de 17,2 mois, la survie sans progression (SSP) médiane des patients traités par un schéma à base de CLB étaient de 20,5 mois, avec une SSP médiane la plus longue pour le groupe CLB-Ob de 28,9 mois (*versus* 16,5 pour CLB-R et 11 pour CLB seul) (figure 1). De plus, les patients obtenant les meilleurs taux de réponse étaient également les patients recevant une association d'anticorps anti-CD20 et de CLB

(4 % de réponse complète pour CLB-R et 26 % pour CLB-Ob). Cependant, un nombre relativement conséquent (43 %) de patients a présenté au moins un évènement indésirable (EI) de grade 3 ou 4. Les manifestations les plus fréquentes étaient les leucopénies/neutropénies (40 %) ainsi que les infections (13 %) et notamment des voies aériennes supérieures ou pulmonaires. À noter que 66 patients (43 %) sont décédés pendant ou après la première ligne de traitement, dont 50 % pour un EI et 38 % pour une progression de la maladie.

Pour conclure, la prise en charge des patients atteints d'une LLC de 80 ans



et plus reste un défi, et nécessite de particulièrement s'attacher aux comorbidités et à l'état général de ces patients. Selon cette analyse, le chlorambucil reste très largement utilisé pour traiter ces derniers, avec toutefois un bénéfice à l'ajout d'un anticorps anti-CD20, comme l'obinutuzumab. De meilleurs outils sont nécessaires pour améliorer la décision de traiter ou non de tels patients qui peuvent s'avérer fragiles. Peu d'études s'étaient auparavant consacrées aux sujets « très » âgés dans la LLC, et considérant leur croissance démographique, il est nécessaire que

de nouveaux essais aident à une meilleure compréhension et puissent améliorer leur prise en charge. Les thérapeutiques évoluant constamment dans cette hémopathie (ibrutinib, venetoclax, etc.), de nouveaux schémas de traitement devraient rapidement voir le jour pour traiter les sujets âgés avec, il faut espérer, des résultats toujours meilleurs.]

Références

[1] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2011 ; 370 : 1101-10.

[2] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2425-37.

[3] Bairey O, Ruchlemer R, Rahimi-Levene NC, et al. Presenting features and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients diagnosed at age 80 years or more. An ICCLSG study. *Ann Haematol* 2011 ; 90 : 1123.

[4] Meunier G, Ysebaert L, Nguyen-Thi PI, et al. First line therapy for chronic lymphocytic leukemia in patients older than 79 years old is feasible and achieves good results. A FLO retrospective study. *Hematol Oncol* 2017 ; 35 : 671-8.

[5] Al Sawaf O, Bahlo J, Robrecht S, et al. Outcome of patients aged 80 or older treated for chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2018 ; 183 : 727-73.