

trois lignes antérieures de traitement). L'association D-Rd permettait aussi l'augmentation significative de ces taux chez les patients de haut risque cytogénétique (respectivement 48 % contre 32 % ; HR : 0,53 ; IC 95 % : 0,25-1,13 ; $p = 0,09$ pour la SSP ; et 85 % contre 67 % ; $p = 0,04$ pour la réponse globale). Les taux de maladie résiduelle négative, évalués en *Next Generation Sequencing* (seuil utilisé de 10^{-5} selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* [3]), révélèrent un taux significativement supérieur après traitement par l'association D-Rd (26 % contre 6 %, respectivement ; $p < 0,000001$). Ces résultats se confirmaient pour l'ensemble des sous-groupes de patients, que les patients soient lourdement prétraités (28 % contre 4 %, respectivement ; $p < 0,000001$), réfractaire au bortezomib (20 % contre 7 %, respectivement ; $p = 0,03$) ou de haut risque cytogénétique (21 % contre

0 %, respectivement ; $p < 0,0009$). Enfin, l'association D-Rd améliorait significativement la SSP des patients ayant une maladie résiduelle positive en comparaison au Rd ($< 0,001$). Sur le plan de la tolérance, les principaux effets indésirables (≥ 15 %) dans les groupes D-Rd et Rd étaient des toxicités hématologiques, des diarrhées, de l'asthénie, des infections respiratoires, des spasmes et des nausées. Les principaux effets indésirables de grade 3-4 (≥ 5 %) étaient des toxicités hématologiques, des diarrhées, de l'asthénie et des pneumopathies. Plus précisément, 12 % des patients de chaque groupe ont arrêté leur traitement en raison d'un effet indésirable. Enfin, l'adjonction de D à l'association Rd n'impactait pas l'index de qualité de vie (HRQoL) à 25 mois de suivi. En conclusion, cette étude confirme le gain d'efficacité impressionnant de l'adjonction du D au R-d dans le contexte clinique du MMRR avec un

profil de toxicité comparable aux premières données publiées. L'association D-Rd permet notamment l'amélioration significative des taux de SSP, de réponse globale et de maladie résiduelle négative dans tous les sous-groupes de patients étudiés. Cette association thérapeutique doit désormais être considérée comme le standard de traitement en situation de MMRR.]

Références

- [1] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1319-31.
- [2] Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018; [pub ahead of print].
- [3] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : e328-46.

DA-EPOCH-R ou le choix d'une première ligne thérapeutique plus intensive pour les lymphomes B diffus à grandes cellules single- ou double-hit

Laura Herbreteau
Jean-Christophe Ianotto
Adrian Tempescul

Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) forment un ensemble de lymphomes hétérogènes sur le plan clinique, moléculaire ou encore génétique. Environ 10 % des LBDGC présentent ainsi un réarrangement de l'oncogène MYC, responsable d'une prolifération élevée des cellules lymphomateuses (lymphomes appelés *single-hit*). La mutation du gène MYC peut être aussi associée à un réarrangement des oncogènes BCL2 et/ou BCL6 (lymphomes *double-hit*), créant une synergie de leur action proliférative [1]. Les

LBDGC *double-hit* sont donc particulièrement agressifs, d'où leur individualisation dans la nouvelle classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 [2]. Sur le plan thérapeutique, ces lymphomes de haut grade se caractérisent par une réponse moyenne au traitement standard par R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) en première ligne [3-5]. Dunleavy et al. proposent donc dans cette étude [6] un traitement de première ligne plus intensif, par l'association EPOCH-R (étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, rituximab)

à doses ajustées (DA-EPOCH-R) pour améliorer les résultats obtenus sous R-CHOP.

Cette étude de phase 2, prospective, non randomisée, a inclus 53 patients, dont 19 patients avec un lymphome *single-hit* et 24 avec un lymphome *double-hit*. La majorité des patients était de sexe masculin et de stade III ou IV selon l'Ann Arbor. L'âge médian était de 61 ans. Le schéma thérapeutique était défini par six cycles de DA-EPOCH-R administrés tous les 21 jours.

Parmi les 53 patients traités, 39 ont obtenu une réponse complète et sept une réponse partielle ; soit 87 % de réponse globale. Quatre patients n'ont pas répondu au traitement et

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