

avec l'ibrutinib, n'a pas été observée dans la cohorte.

Ces résultats à long terme confirment les données préliminaires en termes d'efficacité et de tolérance de l'acalabrutinib. La sélectivité de l'acalabrutinib pour son récepteur et sa demi-vie plus courte semblent être un atout par rapport à l'ibrutinib, mais sa réelle plus-value reste encore à prouver. Un effectif de patients plus important, un recul plus long et une comparaison avec les traitements déjà validés en pratique courante sont nécessaires pour évaluer son

réel bénéfique. Un essai de phase III (ELEVATE, RR : NCT02477696) comparant l'acalabrutinib à l'ibrutinib chez les patients à haut risque en rechute de LLC est en cours et devrait apporter des réponses sur leur efficacité et leur profil de tolérance respectifs. Cet agent est également en cours d'évaluation en association avec d'autres thérapies ciblées.]

Références

[1] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated

chronic lymphoid leukemia. *NEJM* 2014 ; 371 : 213-23.

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

[3] Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia : updated phase 2 results. *Blood* 2020 ; 135 : 1204-13.

[4] Long M, Beckwick KA, Do P, et al. Ibrutinib represents a novel class of immune modulating therapeutics that enhances the survival of activated T cells in vitro and in vivo through a non-BTK mediated mechanism. *Blood* 2016 ; 128 (22) Abstract 3238.

PRIMEUR-IVL : vers un protocole thérapeutique préventif de l'atteinte neuroméningée du lymphome intravasculaire?

Laura Cailly
Stéphanie Guidez

Le lymphome intravasculaire à grandes cellules B (IVLBCL, pour *intravascular large B cell lymphoma*), aussi appelé lymphome angiotrophique, est un rare sous-type de lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL, pour *diffuse large B cell lymphoma*) défini par la prolifération intraluminale de cellules malignes lymphomateuses des vaisseaux de petits et moyens calibres [1].

L'IVLBCL est de diagnostic difficile du fait de la variation clinique initiale pouvant impliquer fièvre, asthénie, hypoxémie inexpliquée et de l'absence d'adénopathie [2].

Le risque de développer une atteinte neuroméningée en lien avec ce lymphome est majeur (jusqu'à 22 % dans certaines études).

Apparaissant majoritairement chez les patients de plus de 65 ans et considérés à haut risque selon l'index pronostique international, il est essentiel de trouver une combinaison thérapeutique permettant d'optimiser la première ligne de traitement. L'étude PRIMEUR-IVL a étudié l'efficacité et la tolérance sur la survie sans progression (SSP) à deux ans de

l'ajout du méthotrexate haute dose et des injections intrathécales de chimiothérapie en première ligne de traitement des patients présentant un IVLBCL sans atteinte neuroméningée initiale [3].

Cette étude multicentrique japonaise de phase II a inclus les patients de moins de 80 ans, en première ligne d'un IVLBCL en dehors de ceux ayant un envahissement neuroméningé avéré (par cytologie du liquide céphalo-rachidien ou à l'IRM) ainsi que les patients avec indication potentielle pour des traitements supplémentaires tels que l'autogreffe après obtention d'une réponse complète. Les patients recevaient huit cycles de chimiothérapie, les trois premiers et les trois derniers étant du rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (R-CHOP) tous les 21 jours, et les cycles intermédiaires (le quatrième et le cinquième) étant l'association de rituximab et de méthotrexate haute dose (3,5 g/m²) tous les 15 jours. Les injections intrathécales (méthotrexate, cytarabine et prednisolone) étaient réalisées avant les cycles 2, 3, 7 et 8.

Entre juin 2011 et juillet 2016, 38 patients ont été inclus, parmi lesquels 34 ont reçu le protocole en

entier (trois ont été exclus pour cause de toxicité et un patient a retiré son consentement pour cause d'effet secondaire). Avec un suivi médian de 3,9 ans, la SSP à deux ans est de 76 % (58-87). La survie globale à deux ans s'élève, quant à elle à 92 %. Trente et un patients (soit 83 %) ont obtenu une réponse complète. L'incidence cumulée d'atteinte neuroméningée secondaire est de 3 %. Quant à la tolérance du traitement, tous les patients ont présenté des toxicités grades 3 et 4 sur le plan hématologique avec leucopénie et neutropénie. Plus de 20 % des patients ont présenté des effets secondaires de grade 3 à type d'aplasie fébrile, troubles ioniques et syndrome de lyse. Un patient a dû arrêter le traitement pour hémorragie cérébrale (grade 3).

La faible incidence cumulée des atteintes neuroméningées (3 %) secondaires suggère une efficacité du protocole, cependant la toxicité des traitements doit être mise en balance chez les patients âgés présentant ce type de lymphome. De plus, la faible incidence de ce sous-type de DLBCL rend difficile l'expansion de cette étude à une étude de phase III randomisée et prospective.

Les critères de réponse utilisés lors de l'étude, modifiés du fait de la spécificité de la présentation clinique du IVLBCL, nécessitent d'être précisés et standardisés. Enfin, les études biologiques sur la forte expression des mutations MYD88 et CD79b, et l'expression de *PDL1* pourraient constituer des pistes complémentaires de recherche pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique.

Il convient également de ne pas oublier que l'IVLBCL est connu pour sa présentation clinique initiale diffé-

rente en fonction du pays d'origine du patient : en Asie, l'atteinte neuroméningée est moins fréquente au diagnostic que chez les patients caucasiens, ce qui, inévitablement, limite l'extrapolation de cette étude pour la majorité des patients de nos centres. . .]

Références

[1] Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In : Swerlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *WHO classification*

of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC Press, 2017: pp 317-20.

[2] Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 895-902.

[3] Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y and al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisolone combined with high-dose méthotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL) : a multicentre, single arm, phase 2 trial. *The Lancet* 21 April 2020.

Plaidoyer pour le dépistage échographique systématique précoce des toxicités cardiovasculaires post-traitement par cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone avec ou sans rituximab

Laure Farnault
Jennifer Cautela

La survie à cinq ans postlymphome non hodgkinien (LNH) étant d'environ 72 %, la qualité de la survie au long cours reste une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients traités par cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine et prednisone (CHOP) ou CHOP + rituximab (R-CHOP). Les données sur la cardiotoxicité des traitements par CHOP et R-CHOP sont très disparates, certaines études rapportant uniquement les toxicités selon les critères CTCAE (pour *common terminology criteria for adverse events*) de grade 3-4 (*i.e.* : symptomatique au repos), d'autres uniquement les cardiomyopathies toxiques (baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] > 10 %), mais le plus souvent il n'existait pas de dépistage échographique systématique. Le risque cumulé de cardiomyopathies post-CHOP ou R-CHOP a été évalué à 0,6-4 % à un an et à 2,2-9,4 % à huit ans de la fin du traitement [1]. Sont incriminées, essentiellement, les anthracyclines responsables de dysfonction ventriculaire gauche – la

toxicité cardiaque des cyclophosphamides étant très précoce, à type de péricardite, myocardite ou cardiomyopathie, et essentiellement rapportée dans la littérature pour des doses > 1,5 g/m²/j.

Cette méta-analyse publiée dans *The Lancet Haematology*, basée sur 137 études publiées entre 1984 et 2019, incluant 21 211 patients traités par CHOP ou R-CHOP, aboutit à plusieurs conclusions concernant la cardiotoxicité de ces deux traitements [2] :

- elle est la même avec et sans rituximab (*i.e.* pour CHOP et R-CHOP),
- elle est la même quel que soit l'intervalle entre les doses (< ou ≥ 21 jours),
- elle conduit exceptionnellement à une interruption du traitement (< 0,0001 %) (0-0,05),
- le taux d'évènements cardiovasculaires de grade 3-4 CTCAE (pour *common terminology criteria for adverse events*) rapportés est relativement faible : 2,35 % (IC95% : 1,81-2,93), ces toxicités prédominant significativement chez les femmes et chez les sujets de plus de 65 ans,
- le taux de cardiomyopathies estimé est de 4,62 % (2,25-7,65) avec un

taux significativement supérieur en cas de contrôle échographique systématique (11,7 *versus* 1,64 % ; p = 0,017). En effet, la grande majorité des altérations de la FEVG restent pauci- ou asymptomatiques et surviennent précocement dans la première année post-traitement (jusqu'à 98 % selon une étude [4]). En l'absence d'intervention, la dysfonction ventriculaire gauche s'aggrave progressivement et le plus souvent silencieusement, du fait des mécanismes de compensation (vasoconstriction périphérique, activation du système rénine-angiotensine). C'est en raison de cette aggravation progressive et silencieuse que les valeurs du taux d'insuffisance cardiaque passent de 0,6-4 % à un an à 5,2-9,4 % à huit ans, et que l'on décrit des cardiomyopathies toxiques plusieurs années après traitement. Le pronostic des insuffisances cardiaques postanthracyclines est sévère avec un taux de mortalité rapporté de 9 % à cinq ans et de 24 % à 10 [3]. Or, dépistées à un stade présymptomatique, ces anomalies sont potentiellement réversibles. L'instauration précoce, dans les six mois, d'un traitement type inhibi-