

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-

teur de l'enzyme de conversion et/ou β -bloquant permet de stabiliser, voire d'améliorer la fonction systolique ventriculaire gauche.

Les toxicités « tardives » rapportées seraient donc le plus souvent la résultante de toxicités précoces (première année) non diagnostiquées qui se seraient progressivement aggravées, et qui aurait pu être évitées.

Nous insistons donc sur les recommandations des sociétés de cardiologie pour ne pas sous-évaluer ce risque d'insuffisance cardiaque qui concernerait environ 11 % des patients, cela afin de permettre d'instaurer un traitement adapté le plus précocement possible [5] :

– évaluation cardio-oncologique (consultation, électrocardiogramme, échocardiographie complète avec FEVG et mesure du *strain* ventriculaire gauche et dosage de la troponine pour

valeur de référence) avant administration d'anthracyclines,

– suivi par biomarqueur = dosage de la troponine dans les 72 h de chaque cure de CHOP ou de R-CHOP, – une échographie cardiaque est indiquée avant la cure suivante en cas d'ascension de la troponine, afin de dépister une toxicité précoce et d'introduire un traitement cardioprotecteur pour la suite du traitement, – une échographie de contrôle (FEVG et *strain*) est indiquée en fin de traitement, à six mois puis à un, à trois et à cinq ans.

Enfin d'autres pistes, telles le remplacement de la doxorubicine par l'épirubicine, la pixantrone ou l'ajout du dexrazoxane, ont été proposées et méritent encore d'être considérées.]

Références

[1] Baech J, Hansen SM, Lund PE, Soegaard P, et al. Cumulative anthracycline exposure and risk

of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol* 2018 ; 183 : 7-726.

[2] Linschoten M, Kamphuis JAM, Van Rhenen. et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2020 ; 7 : e295-308.

[3] Fornaro A, Olivetto I, Rigacci L, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018 ; 20 : 898-906.

[4] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015 ; 131 : 1981-8.

[5] Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address : clinical-guidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment : ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020 ; 31 : 171-90.

Traitement sous-cutané par daratumumab du myélome en rechute ou réfractaire

Nicolas Stocker

Le daratumumab, un anticorps monoclonal humain anti-CD38, s'impose progressivement comme le traitement incontournable du myélome multiple en rechute ou réfractaire (MM-R/R), que ce soit en monothérapie [1] ou en association [2]. Cependant, l'administration intraveineuse de cet anticorps se révèle être contraignante pour les patients (administration initiale en 7 h, puis 3 à 4 h par administration) et s'associe régulièrement à des réactions lors de l'infusion. Aussi une formulation sous-cutanée du daratumumab a-t-elle été élaborée pour en optimiser l'observance et la tolérance [3]. Les auteurs de cette étude ont comparé l'administration de cette formulation sous-cutanée

(Dara-SC) à l'administration intraveineuse (Dara-IV) chez des patients atteints de MM-R/R [4].

Entre octobre 2017 et décembre 2018, 522 patients ont été inclus dans cette étude multicentrique de phase III : 263 dans le groupe Dara-SC et 259 dans le groupe Dara-IV. Avec un suivi médian de 7,5 mois (0-14), 43 % des patients (n = 222; 111 par groupe) recevaient le traitement par daratumumab avec une durée médiane de six cycles de traitement par groupe. Les taux de réponse globale étaient comparables entre les groupes Dara-SC et Dara-IV (respectivement 41 et 37 %, RR : 1,11, 95%CI : 0,89-1,37). Une analyse de pharmacocinétique a été réalisée chez respectivement 149 patients du groupe Dara-SC et 146 patients du groupe Dara-IV. Les concentrations

sériques maximales obtenue après administrations sous-cutanée et intraveineuse étaient comparables (respectivement 593 $\mu\text{g/mL}$ et 522 $\mu\text{g/mL}$), tandis que le ratio des concentrations moyennes était de 107,93 % (Dara-SC/Dara-IV), confirmant la non-infériorité pharmacocinétique. Lors de l'infusion du daratumumab, 13 % des patients (n = 33) du groupe Dara-SC ont présenté une réaction contre 34 % des patients (n = 89) du groupe Dara-IV (odds ratio : 0,28, 95%CI 0,18-0,44 ; $P < 0,0001$). Ces réactions survenaient majoritairement lors de la première administration et respectivement 2 % (n = 4) étaient sévères (grade 3) dans le groupe Dara-SC contre 5 % (n = 14) dans le groupe Dara-IV. Les principales réactions à l'infusion étaient des frissons (5