

American Society of Hematology (ASH)

Une vraie dynamique dans les lymphomes

Dr Maia Bovard Gouffrant | 16.01.2018

Les résultats à 10 ans de l'étude PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance), la révolution que constituent les cellules CAR-T et l'espoir suscité dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) par le venetoclax témoignent de la dynamique dans la prise en charge des lymphomes. Retour avec le Pr Gilles Salles sur ces temps forts du congrès de l'ASH.



L'association du rituximab à la chimiothérapie a permis d'allonger l'espérance de vie dans les lymphomes folliculaires (LF). L'étude multicentrique PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance), conduite par le LYSA (LYmphoma Study Association) chez 1 200 patients – dont plus de la moitié en France – avait pour objectif de vérifier l'hypothèse qu'un traitement d'entretien par rituximab pendant deux ans permettrait encore d'améliorer les résultats.

Réduire le risque de progression par le rituximab en traitement d'entretien

Les résultats initiaux à trois ans montraient que le risque de rechute était divisé par deux. Après dix ans de suivi le bénéfice se maintient, avec une diminution significative de 40 % du risque de progression, c'est-à-dire qu'à dix ans, 51 % des patients ayant reçu un traitement d'entretien n'ont pas rechuté vs 35 % pour ceux qui ne l'avaient pas reçu. « *C'est d'autant plus important en termes de qualité de vie et de coût dans cette maladie qualifiée d'indolente et considérée comme incurable, qu'on diminue ainsi de 30 % le recours à un nouveau traitement. La survie de ces patients est très bonne, 80 % à dix ans, sans différence entre les deux bras de traitement ce qui s'explique par le fait que les personnes qui rechutent ont été à nouveau traitées par des stratégies efficaces* », souligne le Pr Gilles Salles (CHU Lyon-Sud). Les effets secondaires, leucopénie ou infections significatives concernent 8 % de personnes (vs 2 % dans le groupe contrôle) et aucun décès n'a été associé au traitement. Un suivi plus long permettra de savoir si on peut envisager la guérison

chez certains patients.

D'autres anticorps monoclonaux ayant un mécanisme d'action différent comme l'obinutuzumab semblent améliorer la survie sans progression après deux à trois ans par rapport au rituximab. Ces résultats doivent être vérifiés sur le long terme. Néanmoins, les personnes recevant une chimiothérapie à base de bendamustine semblent développer une toxicité plus marquée avec les anticorps antimonoclonaux qu'avec le schéma PRIMA, avec un taux de 4 à 6 % de décès dans les premières années qui n'est pas admissible.

Les cellules CAR-T : la révolution dans les lymphomes

Trois firmes développent actuellement cette technologie innovante qui consiste, chez les personnes atteintes de lymphome diffus à grandes cellules, à prélever par cytophérèse les lymphocytes puis à les transformer par manipulation génétique afin qu'ils acquièrent un récepteur reconnaissant les cellules tumorales et activant les lymphocytes, avant d'être réinjectés au patient. Les résultats sont spectaculaires car cette stratégie s'adresse actuellement à des personnes chez qui on ne dispose plus d'options thérapeutiques. Actuellement le volume tumoral est réduit chez plus de la moitié des patients et 30 à 40 % des tumeurs disparaissent à six mois. C'est un grand espoir car les données préliminaires indiquent que dans ce cas on n'observe pas de rechute à deux et trois ans. *« Il semble donc bien qu'il existe un plateau pour une partie des patients qui sont probablement guéris ou au moins bénéficient d'une survie prolongée »*. La toxicité est potentiellement sévère, d'ordre immunologique dans 15 % à 25 % des cas avec des manifestations de type orage cytokinique, d'ordre neurologique dans 15 % à 25 % des cas avec des états confusionnels et des convulsions qui sont réversibles. On n'a déploré aucun décès lié à ces effets secondaires qu'on va apprendre à mieux prévenir et traiter. Par ailleurs, la logistique est particulièrement lourde, avec un coût équivalent actuellement à 300/400 000 euros à mettre en relation avec celui des greffes et de certaines immunothérapies. Il faudra peser les indications et repérer les populations qui en bénéficieraient le plus. La meilleure compréhension du mode d'action de ces cellules laisse entrevoir la possibilité d'adapter la dose de cellules ou de les combiner avec des immunomodulateurs comme les inhibiteurs de check point type anti-PD1.

Inhibiteurs du BTK : à suivre...

Dans les lymphomes du manteau, les inhibiteurs du BTK débutés à un stade précoce améliorent la survie sans progression par rapport aux premiers essais. Les iBTK de deuxième génération sont au moins aussi efficaces mais mieux tolérés car plus spécifiques, suggérant que la toxicité diffère selon les molécules.

LLC : les inhibiteurs de BCL-2

Dans la LLC, pathologie proche des lymphomes, le venetoclax associé au rituximab améliore significativement la progression de la maladie et l'espérance de vie dans les formes réfractaires ou en rechute par rapport à une chimiothérapie classique (bendamustine) associée au rituximab et devrait s'imposer comme le traitement de référence. Se posera alors la question d'une prescription plus précoce de cet agent et de la meilleure association à proposer.

D'après un entretien avec le Pr Gilles Salles, hématologue, centre hospitalier Lyon-sud, président du LYSA (LYmphoma Study Association)