

Prise en charge de la LLC en contexte épidémique SARS-Cov-2

Propositions du FILO LLC-MW • 4 Avril 2020

F. Cymbalista, A. Delmer, P. Feugier, L.M. Fornecker, V. Leblond, V. Lévy, A.S. Michallet, A. Quinquenel, O. Tournilhac, X. Troussard, L. Ysebaert

Le contexte épidémique actuel lié au nouveau coronavirus SARS-Cov-2 amène à moduler nos attitudes thérapeutiques usuelles afin de conseiller et protéger au mieux nos patients, en intégrant les mesures de confinement mises en place au niveau national et le redéploiement des ressources de santé vers les priorités immédiates.

Bien qu'il y ait obligatoirement encore un grand nombre d'incertitudes, l'objectif de ce document est de lister les questions les plus fréquemment posées et d'essayer d'y apporter des éléments de réponse aussi pragmatiques que possible.

Ces recommandations de prise en charge s'appliquent à la période épidémique et n'ont pas vocation à bouleverser définitivement les indications thérapeutiques.

Les traitements en cours doivent-ils être interrompus ?

Il n'y a pas de raison qui incite actuellement à interrompre un traitement en cours par ibrutinib ou venetoclax chez les patients sans signe d'infection à SARS-Cov-2, et plus particulièrement un traitement par ibrutinib qui n'a qu'un effet suspensif sur la LLC et dont l'interruption intempestive pourrait être préjudiciable.

Pour les patients qui reçoivent actuellement une immunochimiothérapie de première ligne initiée avant la période épidémique (FCR, BR ou G-Clb), la décision de poursuivre le traitement ou au contraire de l'interrompre plus précocement que prévu dans la perspective de « limiter » son effet immunosuppresseur, doit être prise au cas par cas. Cette décision peut tenir compte du bénéfice attendu à long terme, du degré des cytopénies induites et des souhaits et craintes légitimes des patients. L'expérience du groupe FILO au travers de ses différents essais suggère que 4 cycles (mais pas moins) ou 6 cycles de FCR · proposés respectivement aux sujets les plus âgés et aux plus jeunes · procurent des taux de réponse superposables.

Reporter au maximum la mise en route d'un primo-traitement ou d'une nouvelle ligne thérapeutique

Il y a rarement une urgence absolue à débiter immédiatement un traitement spécifique dans la LLC, qu'il s'agisse d'une première ligne thérapeutique ou d'un traitement de rechute.

Les critères IWCLL de mise en route d'un traitement spécifique peuvent vraisemblablement être modulés, tout du moins pour certains d'entre eux. Dans la période actuelle, un traitement ne devrait être initié (à l'exclusion du syndrome de Richter) qu'en cas de très grosse masse tumorale, de signes généraux marqués ou de cytopénies profondes. L'administration d'érythropoïétine recombinante peut permettre de corriger une anémie non immunologique et d'attendre un traitement plus approprié. Compte-tenu de l'incertitude sur la durée de l'épidémie, il est néanmoins vraisemblable que tous les traitements spécifiques ne puissent être repoussés jusqu'au moment de son extinction.

Quel traitement privilégier si nécessaire ?

Si la mise en route d'un traitement est impérative, certains aspects doivent être considérés, tels l'immunosuppression induite par les immunochimiothérapies ou les déplacements itératifs nécessaires lors de l'instauration de certains traitements (venetoclax par exemple).

Ceci conduit à modifier transitoirement les algorithmes de traitement que nous avons récemment définis (cf. recommandations FILO 2019) et à proposer, dans la très grande majorité des cas et quelles que soient les caractéristiques de la maladie, un traitement par ibrutinib bien que ce médicament n'ait

toujours pas de de prix de remboursement en première ligne · en dehors des altérations de *TP53* · et qu'il ne soit pas retenu en première intention chez les patients ayant un statut *IGHV* muté (*tableau*).

Le contexte pandémique justifie pleinement la nécessité d'un suivi régulier à distance tel qu'il a été mis en place dans la majorité des centres depuis quelques années.

En situation de rechute où il n'y a plus de place pour l'immunochimiothérapie, il paraît souhaitable de privilégier l'ibrutinib à l'association venetoclax et rituximab (« MURANO ») pour éviter (limiter) les venues à l'hôpital.

Interruption de la majorité des essais cliniques en cours

Les inclusions dans les essais de première ligne (ERADIC, PREVENE) ou de rechute (IDA53) en cours sont suspendues jusqu'à nouvel ordre.

Le monitoring des patients déjà inclus dans l'un de ces essais est poursuivi sur un mode « dégradé ».

Syndrome de Richter

La mise en route du traitement ne peut dans ce contexte être différée.

Les recommandations demeurent inchangées avec une chimiothérapie initiale de type R-CHOP suivie d'une greffe dont l'organisation et la programmation sont malaisées dans la période actuelle.

L'essai BLINART reste quant à lui ouvert aux inclusions puisque susceptible d'apporter un bénéfice direct immédiat dans une pathologie sans beaucoup de recours.

Cytopénies auto-immunes

Il est licite de limiter au maximum l'utilisation des corticoïdes avec une logique d'épargne cortisonique plus ferme qu'à l'accoutumée, ce qui conduit à envisager très rapidement, en fonction du cas de figure, anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ou thrombopénie immunologique, l'utilisation du rituximab, des immunoglobulines intraveineuses ou des agonistes de la TPO.

Pour les AHAI, l'utilisation d'emblée du rituximab devrait permettre d'arrêter rapidement les corticoïdes dans la majorité des cas.

Pour les thrombopénies immunologiques, il est logique d'envisager les immunoglobulines (pour les patients symptomatiques) et les agonistes de la TPO plutôt que les corticoïdes.

Enfin, dans ces cytopénies auto-immunes associées à la LLC, une étude rétrospective du FILO a montré que le traitement de la LLC sous-jacente par ibrutinib procurait des durées de réponse superposables à celles acquises après RCD ou BR. Si l'ibrutinib est prescrit en relais d'une corticothérapie, la prévention anti-infectieuse doit aussi tenir compte du risque d'infection fongique.

Supplémentation en immunoglobulines polyvalentes

Le bénéfice de l'administration prophylactique d'immunoglobulines polyvalentes se traduit principalement par une diminution de la fréquence des infections bactériennes de sévérité moyenne.

Pour un grand nombre de patients atteints de LLC et supplémentés en immunoglobulines, il est proposé une pause estivale de durée variable selon les habitudes des centres.

Il n'y a pas d'argument qui étaye l'intérêt, en contexte épidémique Covid-19, de prolonger la période de substitution au-delà de ce qui est fait les années précédentes pour chaque patient. Néanmoins, il peut être justifié, en fonction du profil patient (hypogammaglobulinémie franche, comorbidités, efficacité patente des immunoglobulines pendant l'hiver), de poursuivre les immunoglobulines pendant quelques semaines dans la perspective de réduire les épisodes infectieux broncho-pulmonaires (et le recours au système de santé avec une suspicion de Covid-19) ou de limiter le risque de surinfection bactérienne en cas de pneumopathie Covid-19 avérée.

S'il est décidé de poursuivre les immunoglobulines ou chez les patients non éligibles à une pause estivale, il faut privilégier l'administration des immunoglobulines à domicile, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, en fonction des organisations locales.

Vaccinations

La vaccination anti-pneumococcique peut être réalisée à n'importe quelle période de l'année et peut être effectuée maintenant si elle n'avait pas été envisagée jusqu'à présent.

En cas d'infection Covid-19 documentée ou fortement suspectée

L'interruption ou le maintien d'un traitement en cours par ibrutinib ou venetoclax doit être discutée au cas par cas. Un effet « protecteur » de l'ibrutinib a été suggéré mais n'est pas formellement authentifié. Il est plus aisé de suspendre un traitement par venetoclax que par ibrutinib car il n'y a pas d'effet « rebond » attendu après son interruption.

Dans la décision, doivent aussi être considérées les interactions entre ibrutinib ou venetoclax et les éventuels traitements proposés pour l'infection à SARS-Cov-2, tels la chloroquine ou l'hydroxy-chloroquine, l'azythromycine, le lopinavir ou le ritonavir via le CYP3A4.

Un REGISTRE des patients suivis pour une LLC ou une macroglobulinémie de Waldenström et atteints de Covid-19 a été mis en place au sein du FILO (CRF accessible sur Webtrial), coordonné par Luc Matthieu Fornecker (lm.fornecker@icans.eu).

Propositions thérapeutiques en contexte épidémique SARS-Cov-2
SI nécessité d'initiation immédiate d'un traitement spécifique

Caractéristiques patients	Traitement consensuel * (recommandations FILO 2019)	En période d'épidémie SARS-Cov-2
Traitement de 1^{re} ligne		
■ non éligibilité au FCR (« unfit ») et TP53 non délété/muté		
<i>IGHV</i> muté	1) ICT : BR ou G-Clb 2) ibrutinib (± G) G-venetoclax	ibrutinib
<i>IGHV</i> non muté	1) ibrutinib (± G) G-venetoclax 2) ICT : BR ou G-Clb	ibrutinib
■ éligibilité au FCR (« fit ») et TP53 non délété/muté		
<i>IGHV</i> muté	FCR x 6 (x 4 si âge > 65-70 ans)	ibrutinib
<i>IGHV</i> non muté	1) essai thérapeutique (ERADIC) 2) FCR x 6 (x 4 si âge > 65-70 ans) 3) ibrutinib (± G)	ibrutinib
■ anomalie de TP53		
	ibrutinib (<i>venetoclax si CI ibrutinib</i>)	ibrutinib (<i>venetoclax si CI ibrutinib</i>)
Rechutes		
■ après ICT (1^{re} rechute)		
	ibrutinib R-venetoclax (« Murano »)	ibrutinib
■ après progression sous ibrutinib		
	venetoclax R-venetoclax	venetoclax (± R après l'épidémie)

* certaines options proposées ne sont théoriquement pas réalisables à ce jour en France en l'absence de prix de remboursement voire d'une AMM

ICT : immunochimiothérapie, F : fludarabine, C : cyclophosphamide, R : rituximab, B : bendamustine, G : GA101/obinutuzumab, Clb : chlorambucil.