

Suivi biologique des patients atteints d'hémopathie lymphoïde

R. DELARUE¹

RÉSUMÉ

Le suivi biologique des patients traités pour une hémopathie maligne est obligatoire. Elle inclut dans tous les cas une surveillance plus ou moins régulière de l'hémogramme, en particulier pour dépister un épisode de cytopénie qui va nécessiter une prise en charge thérapeutique. Les fonctions rénale et hépatique sont aussi habituellement évaluées. L'arrivée de nouveaux traitements, en particulier les thérapies ciblées, modifie la surveillance des patients par rapport à la chimiothérapie classique, nécessitant de connaître pour chaque molécule les événements biologiques indésirables. Enfin, la surveillance peut être aussi celle de l'efficacité des traitements, recourant aujourd'hui à des méthodes phénotypiques et/ou moléculaires dans certaines situations bien codifiées. L'avenir dans ce domaine est probablement la génomique et l'évaluation de l'ADN tumoral circulant.

MOTS-CLÉS : hémogramme, fonction rénale, syndrome de lyse biologique, toxicité, efficacité.

I. - INTRODUCTION

L'incidence des lymphomes a nettement augmenté en France depuis 30 ans, représentant aujourd'hui la sixième pathologie tumorale la plus fréquente. Le paysage thérapeutique a été notablement transformé durant ces années et évolue encore grâce à une meilleure définition des pathologies par les récentes technologies moléculaires et grâce à l'avènement de nouveaux médicaments. Le suivi des patients, pendant et après leur traitement, est le principal rôle de l'hématologue et les outils dont il dispose sont nombreux et précisés dans les différents référentiels de la Haute Autorité de Santé (1, 2).

II. - SURVEILLANCE DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE AU COURS DU TRAITEMENT

Les principales immunochimiothérapies des hémopathies lymphoïdes sont ambulatoires, administrées en hôpital de jour. Leurs effets secondaires surviennent donc lorsque les patients sont à leur domicile ; ils bénéficient le

plus souvent d'un suivi biologique hebdomadaire (essentiellement, mais pas uniquement, d'un hémogramme), voire plus rapproché lorsque la pathologie ou les comorbidités le justifient.

A) Surveillance de l'hémogramme

1) Chimiothérapie classique (Tableau I)

Le taux le plus bas des polynucléaires neutrophiles sanguins est observé, le plus souvent, 10 jours (en moyenne) après le début du cycle de chimiothérapie. La neutropénie peut être $< 0,2$ G/L mais, en règle générale, elle est limitée dans le temps et le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le sang redevient rapidement normal. Il faut souligner que la découverte d'une neutropénie, même très marquée, à un moment attendu ne nécessite aucune prise en charge particulière dès lors que le patient n'a pas de fièvre ou de processus infectieux évolutif.

¹ Service d'Hématologie (adultes), Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75745 Paris Cedex 15.

Tableau I - Principales chimiothérapies des lymphomes.

Acronyme	Traitement	Indication
ABVD	Doxorubicine 25 mg/m ² J1-15 Bléomycine 10 mg/m ² J1-15 Vinblastine 6 mg/m ² J1-15 Dacarbazine 375 mg/m ² J1-15	Lymphome de Hodgkin
BEACOPP*	Cyclophosphamide 1 250 mg/m ² J1 Doxorubicine 35 mg/m ² J1 Étoposide 200 mg/m ² J1 à J3 Procarbazine 100 mg/m ² J1 à J7 Bléomycine 10 mg/m ² J8 Vincristine 1,4 mg/m ² (maximum 2 mg) J8 Prednisone 40 mg/m ² J1 à J14	Lymphome de Hodgkin
CHOP	Cyclophosphamide 750 mg/m ² J1 Doxorubicine 50 mg/m ² J1 Vincristine 1,4 mg/m ² (maximum 2 mg) J1 Prednisone 60 mg/m ² J1 à J5	Lymphome non hodgkinien + Rituximab 375 mg/m ² en cas de lymphome B
DHA (P) (Ox) (C)	Cytarabine 2 g/m ² /12h J2 Cisplatine 100 mg/m ² J1 ou Oxaliplatine 100 - 130 mg/m ² J1 ou Carboplatine AUC 5 J1 Dexaméthasone 40 mg J1 à J4	Rechute de lymphome de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien
ICE	Étoposide 100 mg/m ² J1 à J3 Carboplatine AUC 5 J2 Ifosfamide 5 g/m ² J2	Rechute de lymphome de Hodgkin ou de lymphome non hodgkinien

* Historiquement, il existe deux traitements BEACOPP : le standard et le renforcé, ce dernier étant seul en vigueur.

Neutropénie tardive secondaire au rituximab

Le rituximab est associé à un risque de neutropénie tardive, survenant en moyenne dans les 6 mois qui suivent l'arrêt de son administration. Cet effet secondaire, largement sous-déclaré, pourrait concerner jusqu'à un tiers des patients traités. La physiopathologie est mal connue et impliquerait essentiellement l'expansion de grands lymphocytes à grains et/ou un déséquilibre au moment de la reconstitution lymphocytaire B induite par le traitement. Alors que le risque de complication grave est limité, la prise en charge comporte une antibiothérapie en cas de fièvre, et éventuellement l'administration de facteurs de croissance. La réadministration de l'anticorps monoclonal pourrait être associée à un risque plus élevé de complications.

La prescription de facteurs de croissance granulocytaire n'annule pas le risque de neutropénie mais diminue sa durée (3). La normalisation peut s'accompagner d'une polynucléose neutrophile sanguine substantielle, avec myélémie, et souvent de douleurs osseuses. La myélémie est équilibrée, transitoire, mais parfois prolongée si le facteur de croissance granulocytaire G-CSF utilisé est pegylé.

La lymphopénie est habituelle et son intensité, et surtout sa durée, dépendent des médicaments utilisés. Elle justifie la prévention des infections par *Pneumocystis jirovecii* et par les virus du groupe herpès (HSV, VZV) (4, 5).

L'anémie, variable d'un malade à l'autre, s'accroît progressivement au fur et à mesure des cures de chimiothérapie et peut nécessiter l'administration d'érythropoïé-

Le daratumumab fausse la recherche d'agglutinines irrégulières

Bien que ce médicament n'ait pas (encore) d'autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge des lymphomes, cette particularité est importante à connaître. CD38, cible de cet anticorps monoclonal indiqué dans le myélome en rechute, est exprimé également (même si, faiblement) sur les globules rouges. Jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de daratumumab, le sérum des patients contient encore le médicament et réagit avec les hématies tests CD38⁺. Un traitement des hématies-tests est donc nécessaire. Surtout, une information et une communication entre le clinicien et le biologiste sont nécessaires.

tine (avec une cible à +/- 11 g/dL d'hémoglobine) (6) ou la transfusion de concentrés érythrocytaires après contrôle des agglutinines irrégulières. Plus rarement, mais sa conséquence est importante pour la prise en charge thérapeutique, l'anémie peut être reliée à un mécanisme immunologique : le plus souvent, son installation est brutale, contrastant avec la toxicité classique des chimiothérapies.

La thrombopénie suit davantage une cinétique superposable à celle de la neutropénie, avec une sensibilité plaquettaire différente en fonction des chimiothérapies ou traitements ciblés. Le risque de saignement spontané survient lorsque le nombre de thrombocytes sanguins est < 20 G/L. Les patients traités par des anticoagulants oraux doivent être particulièrement surveillés et l'intensité de l'anticoagulation doit être impérativement diminuée quand le nombre de plaquettes est < 50 G/L.

2) Nouveaux traitements ciblés (Tableau II)

Il est impossible de rapporter, pour l'ensemble des molécules actuellement disponibles, l'évolution de l'hémogramme. Certaines, comme le lénalidomide, ont une toxicité pour les lignées sanguines qui dépend de la dose médicamenteuse. Le schéma d'administration, avec une semaine d'arrêt toutes les 3 semaines, permet aux trois lignées sanguines de se normaliser avant le début du nouveau cycle. Une adaptation des doses est habituellement nécessaire en cas de cytopénie. Ceci justifie une surveillance hebdomadaire initiale, à adapter en fonction de l'évolution.

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase Btk et a une autorisation de mise sur le marché dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau. Son effet sur l'hémogramme est original : il induit

une chasse des lymphocytes pathologiques présents dans les ganglions, avec une efficacité moins nette et décalée sur les lymphocytes circulants : certains patients manifestent, dès le début du traitement, une hyperlymphocytose tumorale pouvant faire craindre un échec thérapeutique. Au contraire, on observe rapidement une diminution de la taille des adénopathies. Cette particularité a même rendu nécessaire la modification des critères de réponse dans la leucémie lymphoïde chronique (7).

B) Surveillance des autres paramètres sanguins

Il est assez commun de contrôler, pendant la durée du traitement, l'ionogramme sanguin, la créatininémie, la bilirubinémie, le taux des transaminases et de la phosphatase alcaline dans le sang. Le dosage du taux sanguin de la protéine C réactive peut aussi être une aide dans la prise en charge des complications infectieuses. Pour certaines chimiothérapies, la surveillance de ces paramètres biologiques est plus rapprochée.

1) Surveillance rénale

Les principaux médicaments néphrotoxiques sont le méthotrexate et les sels de platine. La toxicité du méthotrexate se manifeste le plus souvent dans les jours suivant son administration et, par conséquent, la fonction rénale du malade doit être surveillée précocement. Parmi les sels de platine, le cisplatine est le plus toxique et tend donc à être remplacé par le carboplatine ou l'oxaliplatine. Le syndrome de lyse biologique et les insuffisances rénales fonctionnelles induites par une diarrhée importante (à surveiller particulièrement chez les patients sous idélalisib) surviennent dans des contextes particuliers et sont de diagnostic aisé. Dans tous les cas, un doublement du taux de créatininémie doit alarmer le praticien.

Tableau II - Principales thérapies ciblées des lymphomes.

Nom	Action	Indication
Lénalidomide	Immunomodulateur	Lymphome à cellules du manteau Lymphome folliculaire ^d
Ibrutinib	Inhibiteur de BTK ^a	Lymphome à cellules du manteau
Idélalisib	Inhibiteur de PI3K ^b	Lymphome indolent
Rituximab	Ac monoclonal anti-CD20	Tous types de lymphome B
Obinutuzumab	Ac monoclonal anti-CD20	Lymphome indolent en rechute
Brentuximab vedotin	Ac monoclonal anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine E	Lymphome de Hodgkin en rechute Lymphome anaplasique systémique en rechute
Venetoclax	Inhibiteur de Bcl-2 ^c	Leucémie lymphoïde chronique en rechute

^a Bruton tyrosine kinase

^b Phosphoinositide 3-kinase

^c Protéine anti-apoptotique B-cell lymphoma 2

^d Hors autorisation de mise sur le marché

2) Surveillance hépatique

Hormis le méthotrexate, rares sont les chimiothérapies classiques hépatotoxiques. Ce risque est majoré chez les patients infectés par un virus d'hépatite. Chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C, qui ont un risque de développement d'un lymphome plus élevé que les individus qui ne sont pas infectés par cet agent, une augmentation globale de la toxicité hépatique (de la cytolyse, en particulier) a été décrite lors d'une immunochimiothérapie comprenant une anthracycline par rapport à des malades séro-négatifs recevant le même traitement (8). En cas d'infection par le virus de l'hépatite B, le risque est encore plus important, notamment pour les sujets recevant un anticorps monoclonal (rituximab en particulier). Le danger est la survenue d'une hépatite fulminante mortelle, y compris chez des patients qui ont le profil sérologique « antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif ». Ces faits justifient, avant tout traitement d'un malade, l'exécution d'un sérodiagnostic standard, examen qui est éventuellement complété par la recherche (par PCR) d'ADN viral. Si l'ADN viral est détecté, un traitement antiviral préventif (entecavir) est prescrit ; si le sérodiagnostic est positif, une surveillance particulière (PCR) est recommandée. Parmi les nouveaux traitements ciblés, celui dont la toxicité hépatique doit être rigoureusement contrôlée est l'idélalisib (9). La cytolyse qu'il induit apparaît dans les premières semaines suivant son administration (rarement au-delà du sixième mois) et quand elle est notable (grade 3 ou plus), le traitement doit être transitoirement interrompu jusqu'à normalisation du taux sanguin de transaminases. Par la suite, la réadministration de cet inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase peut être discutée, avec des taux de succès dans environ deux-tiers des cas.

3) Autres toxicités

On peut juste mentionner, car il s'agit d'un nouveau traitement de plus en plus prescrit, qu'une toxicité pancréatique a été rapportée avec le brentuximab vedotin, justifiant la surveillance de la lipasémie ou la prescription de son dosage chez le patient traité par ce médicament au moindre signe clinique évocateur.

4) Le syndrome de lyse biologique

La surveillance du syndrome de lyse biologique, réalisée le plus souvent en milieu hospitalier, repose sur la détermination de la calcémie, la phosphatémie, l'uricémie, la kaliémie, la créatininémie et du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, ce dernier reflétant l'intensité de la lyse cellulaire. La calcémie et la phosphatémie rendent compte du risque de précipitation rénale de cristaux de pyrophosphate de calcium. L'augmentation de l'uricémie est souvent prévenue par l'administration d'allopurinol (à forte dose) ou d'un agent uricolytique (par voie parentérale). La gravité de ce syndrome est liée à l'insuffisance rénale (multifactorielle) et à l'hyperkaliémie, responsable de troubles du rythme cardiaque et d'une mortalité significative. La survenue d'un syndrome de lyse tumorale est directement

liée à la masse tumorale initiale et au sous-type de lymphome, notamment le lymphome de Burkitt. Il faut souligner que l'utilisation du venétoclax, un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique Bcl2 prochainement disponible, est associée à un risque particulier de syndrome de lyse tumorale (10), justifiant l'administration de doses progressivement croissantes du médicament.

III. - SURVEILLANCE DU LYMPHOME

Le lymphome reste une pathologie tumorale avant tout ganglionnaire, dont la surveillance, surtout clinique, repose également sur l'imagerie, bien que de moins en moins souvent pour certains sous-types comme le lymphome de Hodgkin ou le lymphome diffus à grandes cellules B. En dehors de la surveillance des effets indésirables (à moyen ou long terme) des médicaments administrés aux patients, la biologie peut contribuer, dans certains contextes, à contrôler l'efficacité du traitement d'un lymphome non hodgkinien. La réapparition de cellules lymphoïdes pathologiques dans le sang signe évidemment une rechute. Cette rechute, décelée sur l'hémogramme, est précédée d'une phase indétectable par l'automate ou le cytologiste, mais qui peut être diagnostiquée par des techniques phénotypiques ou moléculaires ; toutefois, peu de sous-types de lymphomes se manifestent ainsi. Le plus bel (et unique ?) exemple d'un tel suivi est celui du lymphome à cellules du manteau (11). Il faut d'abord préciser que les patients présentent, au moment du diagnostic de la pathologie, une atteinte médullaire dans 80 % des cas et une leucémie dans 50 % des cas. Sous traitement, ces atteintes disparaissent dans la majorité des cas et dès lors que les cellules tumorales ne sont plus visibles dans le sang et/ou la moelle osseuse, le suivi peut être réalisé par des techniques moléculaires (la référence) ou, plus récemment, phénotypiques (12), dont les sensibilités sont bonnes, habituellement de l'ordre de 10^4 . Il est habituellement effectué en fin d'induction (et chez les plus jeunes malades, avant l'autogreffe) puis tous les 6 mois. Il est rare qu'une étude médullaire soit réalisée, même si certains considèrent qu'elle reste l'investigation de référence, car l'analyse du sang suffit pour une prise en charge optimale des malades. La négativation de l'examen sanguin au cours du traitement, quel que soit le moment, est un élément pronostic favorable, l'inverse étant un signe avant-coureur (6 mois en moyenne) d'une rechute clinique ou radiologique. Certaines études ont suggéré l'intérêt d'un traitement préemptif de ces rechutes « moléculaires », mesuré sur le risque de rechute clinique (13).

L'exemple inverse, d'une incapacité à démontrer l'intérêt d'un suivi moléculaire ou phénotypique, est pour le moment encore une des caractéristiques de la prise en charge des patients atteints d'un lymphome folliculaire. Chez ceux-ci, la cinétique de la détection d'une clonalité circulante n'a jamais pu démontrer un intérêt ni pronostique, ni thérapeutique. Ce constat est peut-être dû à la présence, chez certains sujets, de cellules avec des caracté-

ristiques proches de celles d'un lymphome folliculaire (14).

IV. - SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

Aujourd'hui, au prix de traitements toxiques, une grande proportion des patients atteints de lymphome ont une survie très prolongée (au-delà de 10 ans) ou sont même guéris. De ce fait, une fraction élevée de ces patients guéris présentera des pathologies secondaires qu'il conviendra de dépister et de prendre en charge (15). Parmi celles-ci, figurent au premier plan les seconds cancers et les pathologies cardio-vasculaires.

Les hémopathies myéloïdes secondaires (myélodysplasie, leucémie aiguë myéloïde), moins fréquentes que les hémopathies lymphoïdes secondaires, sont souvent favorisées par les médicaments administrés, alkylants (principalement) et étoposide. Même si elles sont rares, l'hémogramme doit être contrôlé à chaque consultation du patient, au moins pendant les premières années de suivi. Le risque de cancer solide dépend des traitements administrés (radiothérapie surtout). Ce risque est particulièrement marqué pour le cancer du sein chez les jeunes femmes ayant reçu une radiothérapie médiastinale, pour le cancer du poumon (rôle additif du tabagisme), pour les cancers de la peau, aucun d'entre eux ne bénéficiant actuellement d'un dépistage biologique.

Le sur-risque cardiovasculaire (artérite, coronarite, atteinte valvulaire...) dépend de la chimiothérapie (principalement anthracyclines) et de la radiothérapie reçues. Les tentatives de prévention de la survenue de telles complications par le dosage sanguin de marqueurs ont toujours échoué. Cependant, du fait du risque cardiovasculaire élevé, un contrôle des facteurs de risque habituels incluant hypercholestérolémie et diabète ne peut qu'être bénéfique aux patients. On peut donc conseiller un tel dépistage, tous les ans par exemple, en fonction des autres facteurs de risque.

Le risque d'hypofertilité chez les jeunes femmes recevant une chimiothérapie justifie souvent une surveillance du bilan hormonal post-traitement, incluant le dosage des hormones lutéinisante et folliculo-stimulante, de l'estradiol

et, de plus en plus, de l'hormone anti-mullérienne. Chez les hommes, un contrôle du spermogramme peut être proposé 6 mois à 1 an après la fin du traitement.

V. - PERSPECTIVES

Si la surveillance de l'efficacité des traitements dans les lymphomes repose aujourd'hui essentiellement sur l'examen clinique et la réalisation d'examen d'imagerie (morphologique et métabolique), de nouvelles technologies dérivées de la génomique vont peut-être, dans les 5-10 ans à venir, modifier la prise en charge des malades atteints de lymphomes.

Il est quasiment toujours possible de déceler, dans le sang des patients au moment du diagnostic, de l'ADN tumoral (16). Sa présence peut être facilement confirmée s'il existe un clone IgH ou TCR circulant, évalué par PCR. Mais cette recherche est rendue difficile par la présence (non rare) de multiples clones et la sensibilité de la technique, en particulier dans certains sous-types de lymphomes. Par des techniques de génomique complexes (analyse du génome entier) ou plus simples et applicables en pratique clinique (puce ciblée testant les principales altérations caractéristiques des lymphomes), il est possible de caractériser avec une plus grande sensibilité cet ADN circulant. Cependant, il est aujourd'hui toujours préférable d'avoir un contrôle « interne » par l'analyse concomitante d'un fragment tumoral (et de ne pas poser le diagnostic uniquement sur cette « biopsie liquide »). Surtout, cet ADN circulant peut être dosé dans le sang sous traitement. Les premières études tendent à montrer qu'une rapide diminution (d'au moins 2 logs) de celui-ci serait fortement prédictive d'une part de la réponse des patients aux traitements administrés (évaluée par les techniques d'imagerie actuelles), et d'autre part de leur survie globale (essentiellement démontré dans le lymphome diffus à grandes cellules B). Par ailleurs, l'augmentation de l'ADN tumoral et surtout sa réapparition ou ré-augmentation seraient tout aussi prédictives de rechute. Ces résultats encore très préliminaires et cette technologie qui n'est pas encore disponible en routine, pourraient, à terme, modifier la prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/apald_lymphome_hodgkin_web.pdf
- (2) http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1056107
- (3) http://www.cochrane.org/CD007107/HAEMATOL_prophylactic-antibiotics-or-gm-csf-prevention-infections-cancer-patients-undergoing-chemotherapy
- (4) http://www.cochrane.org/CD005590/GYNAECA_antibiotic-treatment-for-the-prevention-of-pneumocystis-pneumonia-pcp-in-non-hiv-immunocompromised-patients
- (5) http://www.cochrane.org/CD006706/ORAL_interventions-for-the-prevention-and-treatment-of-herpes-simplex-virus-in-patients-being-treated-for-cancer
- (6) http://www.cochrane.org/CD003407/HAEMATOL_erythropoietin-or-darbepoetin-for-patients-with-cancer
- (7) Troussard X, Cornet É. New insights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia and role of the biologist in the monitoring of the treatments. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016 ; **74** (2) : 176-83.
- (8) Besson C, Canioni D, Lepage E, Pol S, Morel P, Lederlin P, *et al.* Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** (6) : 953-60.
- (9) Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos AS, Furman RR, Keating MJ, *et al.* Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015 ; **56** (10) : 2779-86.
- (10) Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016 ; **95** (4) : 563-73.
- (11) Pott C. Minimal residual disease detection in mantle cell lymphoma: technical aspects and clinical relevance. *Semin Hematol* 2011 ; **48** (3) : 172-84.
- (12) Cheminant M, Derrieux C, Touzart A, Schmit S, Grenier A, Trinquand A, *et al.* Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica* 2016 ; **101** (3) : 336-45.
- (13) Andersen NS, Pedersen LB, Laurell A, Elonen E, Kolstad A, Boesen AM, *et al.* Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** (26) : 4365-70.
- (14) Roulland S, Navarro JM, Grenot P, Milili M, Agopian J, Montpellier B, *et al.* Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *J Exp Med* 2006 ; **203** (11) : 2425-31.
- (15) Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014 ; **2014** (1) : 488-94.
- (16) Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA in non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016 ; **127** (25) : 3127-32.