

La leucémie lymphoïde chronique à l'ère des thérapies ciblées

Chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapies

MAREVOET M.

Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte. Le diagnostic est posé sur la mise en évidence dans un frottis sanguin de lymphocytes matures complété par une immunophénotypage par cytométrie de flux. La majorité des patients sont asymptomatiques. Un traitement ne doit être initié que lorsque le patient rencontre des critères de traitement selon l'International Workshop group on CLL (IWCLL). Malgré d'importants progrès dans la prise en charge de la LLC, il s'agit d'une affection incurable. La réponse au traitement dépend de la ligne, du stade, mais surtout de facteurs pronostiques moléculaires et cytogénétiques. L'immunochimiothérapie reste le traitement de choix pour les patients sélectionnés avec une LLC favorable – le traitement est associé à une très longue période de rémission. De nouvelles thérapies ciblées – incluant les inhibiteurs BTK et BCL2, ont montré une efficacité en survie globale, en première ligne ou en rechute, pour les patients âgés de plus de 60 ans, avec des comorbidités et surtout pour les LLC de mauvais pronostic comme les mutations/délétions TP53 ou IgVH non muté. Ces traitements sont généralement bien tolérés. Le choix du traitement se base sur le profil biologique de la LLC, mais aussi sur le profil de toxicité et le choix du patient.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 306-312

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent adult leukemia in the western countries. The diagnosis is based on the blood smear examination and immunophenotyping by flow cytometry of blood lymphocytes. Most of patients are asymptomatic. According to the international Workshop group on CLL (IWCLL) criteria, CLL should only be treated if symptomatic. Despite recent development in therapeutic strategies, the disease remains incurable. The response to upfront and subsequent therapies depends on a variety of factors, including clinical stage, adverse biological prognosis factors and number of prior therapies. Chemoimmunotherapy remains the therapy of choice in upfront therapy for low risk and fit patient and is associated with long duration of remission. New targeted drugs as BTK or BCL2 inhibitor are very effective on overall survival in upfront or in relapse for patients older than 60 years, with comorbidities, and for CLL with adverse biological prognosis factors as TP53 deletion or mutation or unmutated IgVH. The choice of targeted therapy is depending of genetic feature of the CLL and comorbidity profile, comedication and patient's choices.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 306-312

Key words : Chronic lymphocytic leukemia, prognosis, treatment

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération clonale de petits lymphocytes matures dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires. La LLC est la leucémie la plus fréquente de l'adulte et représente 12 % de toutes les hémopathies. Il s'agit d'un cancer d'évolution clinique hétérogène, un tiers des patients ne nécessiteront jamais de traitement, un tiers devra être traité dès le diagnostic et un tiers au décours du suivi. Cette hétérogénéité est liée aux caractéristiques moléculaires de la cellule tumorale. Une meilleure compréhension de la physiopathologie a permis le développement de nouvelles voies thérapeutiques se traduisant par une amélioration de la survie des

patients les plus graves. La LLC fait partie des trois affections hématologiques les plus fréquentes. Il existe une forte prédominance masculine avec 56,5 % des cas observé chez l'homme. L'incidence annuelle est de respectivement pour les femmes ou les hommes de 2,2 ou 4,4 cas /100.000 habitants avec 600 nouveaux cas par an en Belgique (source – Registre belge du Cancer). Il s'agit d'une maladie de la personne âgée. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. La cause de la LLC est inconnue, mais il existe des facteurs de prédispositions génétiques – ainsi la LLC est très rare en Asie – et il y a des formes familiales décrites avec un risque relatif de 8,5 fois plus élevé chez les descendants.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic repose, selon les critères de l'international workshop on CLL (IWCLL)¹, sur la mise en évidence sur au moins 2 examens espacés de 3 mois au frottis sanguin de plus de 5000 lymphocytes matures avec un noyau régulier, un cytoplasme homogène et dépourvu de granulations. Le frottis permet d'observer des noyaux nus appelés ombre de Gümprécht. Le diagnostic de LLC est affirmé par la mise en évidence d'une monoclonalité en cytométrie de flux (CMF). Les cellules de la LLC présentent des caractéristiques homogènes décrites dans le score de Matutes (tableau 1)², qui est de 4 ou 5 dans la LLC- un score ambigu à 3 fait évoquer une LLC atypique.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Lorsqu'on observe des lymphocytes ayant le même phénotype que la LLC à un taux inférieur à $5 \times 10^9/L$, il faudra évoquer 2 diagnostics (tableau 2)

- Une lymphocytose B monoclonale de type LLC (MBL), dès lors qu'il n'y a pas de syndrome tumoral, ou de manifestations auto-immunes ;
- Un lymphome lymphocytaire (SLL) avec un essaimage sanguin.

Tableau 1

Score de Matutes.

| Marqueurs | Points | |
|-----------------------------|---------------|----------|
| | 0 | 1 |
| Intensité des Ig de surface | Modérée/forte | Faible |
| CD5 | - | + |
| CD23 | - | + |
| FMC7 | + | Faible/- |
| CD22 ou 79b | + | Faible/- |

Ig : immunoglobuline

Lorsque le score de Matutes est ≤ 3 , l'immunophénotypage sanguin, complété d'une biopsie médullaire et ou ganglionnaire permet de distinguer une LLC d'autres entités de lymphome indolent - en particulier du lymphome splénique villeux, de la zone marginale, folliculaire, du manteau, d'une maladie de Waldenström ou d'une *hairy cell leukemia* (tableau 3).

Tableau 2

MBL versus SLL versus CLL.

| Lymphocytose monoclonale de signification indéterminée | Lymphome lymphocytaire | Leucémie lymphoïde chronique |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cellules B clonales $< 5000 \times/l$ • MBL low count <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytose monoclonale $< 500 \times/l$ • MBL high count <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytose monoclonale > 500 et $> 5000/L$ | <ul style="list-style-type: none"> • Cellules B clonales $< 5000 \times/l$ • Lymphadenopathie(s) et/ou organomégalie(s) et/ou • Cytopenie secondaire à une infiltration médullaire • Symptômes constitutionnels symptoms | <ul style="list-style-type: none"> • Cellules B clonales $> 5000 \times/l$ Lymphadenopathie(s) et/ou • Organomégalie(s) et/ou • Cytopenie secondaire à une infiltration médullaire et/ou • Symptômes constitutionnels |

Tableau 3

Immunophénotypage des lymphomes indolents.

| | CD5 | CD10 | FMC7 | CD23 |
|-------------------------------|-----|------|------|------|
| LLC | + | - | - | + |
| Hairy Cell Leukemia | - | - | + | - |
| Lymphome splénique villeux | - | - | - | - |
| Lymphome folliculaire | - | + | - | - |
| Lymphome du manteau | + | - | + | -/+ |
| Lymphome de la zone marginale | - | - | - | - |
| Maladie de Waldenstrom | - | - | + | - |

CRITÈRES PRONOSTIQUES

Le pronostic de la LLC se base sur une évaluation clinique et des marqueurs biologiques. La classification de Binet (tableau 4) qui repose sur l'examen des aires ganglionnaires, la recherche d'organomégalie et un hémogramme est essentielle pour la décision thérapeutique, mais ne permet pas de prédire la réponse au traitement. De très importants progrès ont été faits permettant d'identifier des paramètres pronostiques, certains sont importants à connaître dès le diagnostic ou avant d'initier un traitement car ils sont déterminants pour le choix thérapeutique. Le statut

muté du gène des immunoglobulines (IgVH) permet de distinguer les LLC d'évolution plus indolentes et confère une meilleure réponse aux analogues des purines. L'analyse cytogénétique réalisée par hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) sur les lymphocytes sanguins permet d'identifier des profils évolutifs différents. Le caryotype complexe est associé à un mauvais pronostic. Un complément d'examen par séquençage de gènes (NGS) permet de chercher des mutations P53 non détectable par FISH. Le score CLL-IPI, incluant des données cliniques, biologiques et moléculaires permet de catégoriser les patients en 4 groupes de de survie globale de faible à haut risque de mortalité (tableau 5)³.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Une évaluation préthérapeutique (tableau 6) est recommandée au moment où une indication thérapeutique est posée et non au diagnostic, et comporte un bilan sanguin, la recherche des caractéristiques moléculaires de la maladie. Une imagerie n'est pas nécessaire en dehors d'un point d'appel clinique ou si une transformation en lymphome B diffus est suspectée.

Tableau 4

Classification de Binet.

| Stade | Aires ganglionnaires palpables | Hb > 10 g/dl et /ou plaquettes > 100 G/l |
|-------|--------------------------------|--|
| A | <3 | oui |
| B | >= 3 | oui |
| C | 0-5 | non |

Hb : taux d'hémoglobine

Tableau 5

Score CLL-IPI.

| Variable | | Coefficient | Risque | Score | Survie globale à 5 ans |
|---------------------|------------------|-------------|------------------|------------|------------------------|
| Age | > 65 ans | 1 | Faible risque | Score 0-1 | 93,2 % |
| Stade clinique | Binet B/C | 1 | Intermédiaire | Score 2-3 | 79,3 % |
| Del17p ou Tp53 muté | Délétion ou muté | 4 | Haut risque | Score 4-6 | 63 % |
| Statut IgVH | Non muté | 2 | Très haut risque | Score 7-10 | 23,3 % |
| B2 microglobuline | > 3,5 mg/l | 2 | | | |

INDICATION THÉRAPEUTIQUE

Un taux de lymphocyte élevé n'est pas à lui seul un critère de traitement. Les critères pour initier un traitement ont été déterminés par IWCLL¹ sont une ou plusieurs des situations suivantes : hémoglobine < 10 g/dl et/ou une hypoplaquettose < 100 g/l, une splénomégalie (> 6 cm du rebord costal), une adénopathie de > de 10 cm ou compressive, un doublement de la lymphocytose en moins de 6 mois ou > 50 % en 2 mois chez des patients ayant plus de 30 10⁹/L de lymphocytes, une anémie ou thrombopénie auto immune ne répondant pas à un traitement standard ou des symptômes tels que fatigue, fièvre, perte de poids inexpliquée.

TRAITEMENT

Le traitement de la LLC a longtemps reposé sur la chimiothérapie par agents analogues des purines et/ou alkylants (fludarabine + cyclophosphamide (FC), bendamustine (B) ou chloraminophène (CLB)). En 2005, une première étude combinant FC avec une immunothérapie ciblant le CD20 (rituximab (R)) a montré une supériorité en termes de réponse, de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG)⁴. Si la combinaison FCR permet d'obtenir des taux de réponse pendant plus de 15 ans (voire même une guérison) chez les patients ayant l'absence de del 17P et un statut IgVH non muté⁵, le bénéfice⁶ est moins important pour la majorité des patients souffrant de LLC, plus âgés, avec une fonction rénale diminuée (clearance de la créatinine < 60 ml/min/1,73m²), un score de comorbidités élevé ou présentant des caractéristiques moléculaires de mauvais pronostic (del 17p, statut IgVH non muté, caryotype complexe). Sur base de ces considérations, la décision thérapeutique se base sur les caractéristiques moléculaires de la maladie (statut IgVH non muté conférant une durée courte de réponse au FCR et/ou un caryotype complexe ou une del/mutation de P53 confère une résistance au FCR) et sur les caractéristiques du patient en tenant compte de son aptitude à bénéficier d'un traitement par RFC (bonne fonction rénale et < 60 ans) (tableau 7).

Tableau 6

Bilan.

| Paramètres | Diagnostic ou avant 1 ^{er} traitement | Rechute |
|---|--|-------------------------------|
| Examen clinique | oui | oui |
| Hémogramme Créatinine, bilan hépatique | oui | oui |
| Hémolyse (LDH, Coombs, bilirubine) | oui | Si anémie |
| Sérologie hépatite B/C | Oui si traitement | Oui si traitement |
| Imagerie TEP | Non (sauf si symptômes B/LDH) | Non (sauf si symptômes B/LDH) |
| FISH | oui | oui |
| Mutation P53 | oui | oui |
| Statut IgVH | oui | non |
| B2 microglobuline | oui | non |
| Caryotype | oui | oui |

Tableau 7

Taux de réponse et survie – combinaison d'une immunochimiothérapie ou thérapie ciblée.

| Traitement | Lignes de traitement | Survie globale (rémission complète) % | Progression free survival | Survie globale |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------|
| FCR | 1 ^{ère} ligne ⁹ | 90 (44) | Median, 56,8 mois | Median, 12,7 ans |
| BR | 1 ^{ère} ligne ¹⁰ | 96(31) | Median, 41,7 mois | 92 % à 3 ans |
| Chlorambucil + obinituzumab | 1 ^{ère} ligne ¹¹ | 77,3 (22,3) | Median, 29,2 | N/A |
| Ibrutinib | Rechute ou réfractaire ¹² | 89(10) | Median, 52 mois | 55 % à 7 ans |
| Ibrutinib | 1 ^{ère} ligne ¹³ | 92(30) | 70 % à 5 ans | 83 % à 5 ans |
| Acalabrutimib | Rechute ou réfractaire ¹⁴ | 94 | 62 % à 45 mois | >90 % à 16 mois |
| Acalabrutimib | 1 ^{ère} ligne ¹⁵ | 86(1) | 82 % à 30 mois | 94 % à 30 mois |
| Acalabrutimib + obinituzumab | 1 ^{ère} ligne ¹⁶ | 94(13) | 90 % à 3 ans | 95 % à 30 mois |
| Venetoclax | Rechute ou réfractaire ¹⁷ | 79(20) | Median, 25 mois | 84 % à 24 mois |
| Venetoclax+ rituximab | Rechute ou réfractaire ¹⁸ | 93,2(26,8) | 84,9 % à 24 mois | 92 % à 24 mois |
| Venetoclax + obinituzumab | 1 ^{ère} ligne ¹⁹ | 84,7(49,5) | 88,2 % à 24 mois | 91,8 % à 24 mois |
| Venetoclax + ibrutinib | 1 ^{ère} ligne ²⁰ | NA (75) | > 95 % à 30 mois | N/A |

FCR : fludarabine-cyclophosphamide-rituximab ; BR : bendamsutine-rituximab ; N/A : Non Applicable.

Pour les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement par RFC, la combinaison d'un anticorps monoclonal antiCD20 de seconde génération (obinituzumab) avec le CLB (OClb) a montré un bénéfice significatif en SG (73 versus 59 mois) et SSP (29 versus 15,7 mois)⁷. L'émergence de nouvelles molécules dites « ciblées », efficaces même en présence d'une altération de la voie TP53 et chez les personnes inéligibles pour le FCR a modifié les stratégies thérapeutiques. Trois thérapies ciblées sont disponibles, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne pour les inhibiteurs de la bruton kinase (BTK) – ibrutinib et acalabrutinib et en 2^{ème} ligne pour l'inhibiteur BCL2 qui agit sur la voie de l'apoptose – venetoclax. Ces traitements ont tous démontré dans de larges études randomisées un bénéfice en SSP et en SG et ce tant pour les formes de LLC de mauvais pronostic que chez

les patients non éligibles pour du FCR (tableau 7)⁸.

Bien que « thérapie ciblée », ces traitements ne sont pas dénués de certains effets secondaires. Le choix du traitement tient donc compte des comorbidités du patient et du risque de développer des effets secondaires (tableau 9). Ces médicaments sont métabolisés par la voie du cytochrome P450 ; le risque d'interaction médicamenteuse avec des médicaments tels que la clarithromycine, les azolés, la rifampicine ou le jus d'orange sanguine, le pamplemousse, le millepertuis ou le curcuma est élevé. L'ibrutinib présente deux effets secondaires principaux ; le premier est un effet antiagrégant augmentant le risque de saignement, il devra être utilisé avec prudence chez des patients sous antiagrégants ou anticoagulants. Le

Tableau 8

Choix du traitement – Leucémie lymphoïde chronique – 1^{ère} ligne.

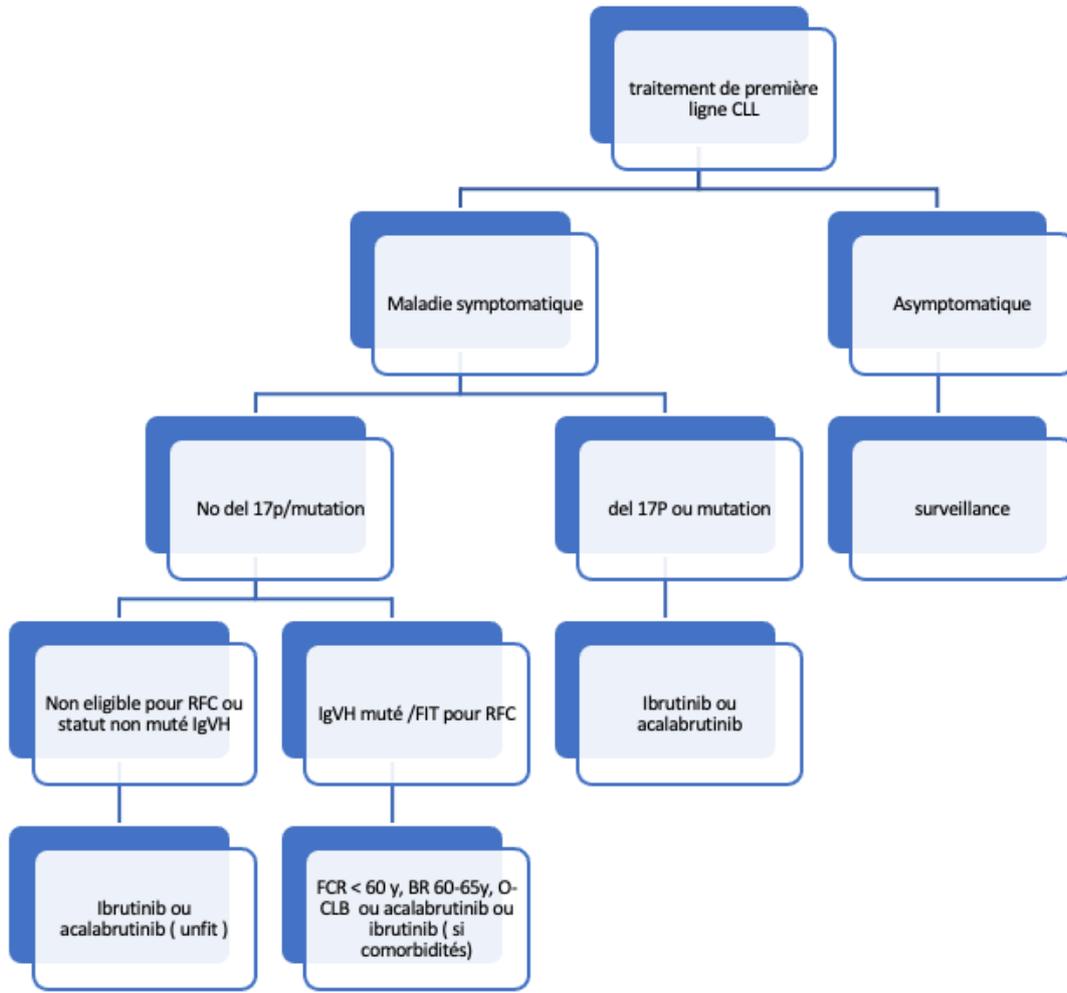
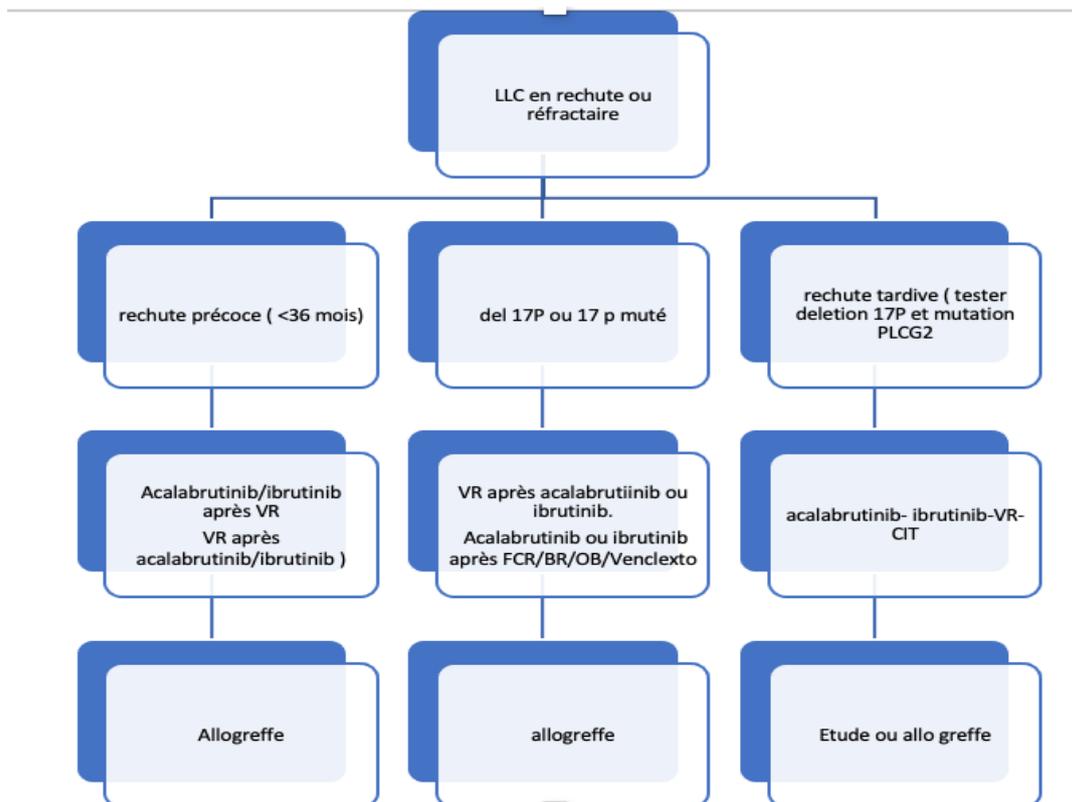


Tableau 9

Choix du traitement – Leucémie lymphoïde chronique – rechute ou progression.



second est cardio vasculaire avec un risque de plus de 14% de développer une hypertension et ou une fibrillation auriculaire, nettement moins fréquents sous acalabrutinib ou venetoclax. L'absorption de l'acalabrutinib est réduite par les inhibiteurs de la pompe à proton, le venetoclax est associé à un plus grand risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation du traitement et nécessite une période de 5 semaines d'escalade de dose (*ramp-up*) avec surveillance clinique et biologique étroite du syndrome de lyse tumorale. Les inhibiteurs BTK sont particulièrement efficaces sur les formes ganglionnaires de LLC et sont souvent associés à une augmentation initiale de la leucocytose circulante avec la persistance pendant de longs mois/années de cellules circulantes, qui n'est pas une progression sous traitement. On peut aussi constater à l'interruption du traitement une

augmentation brutale des adénopathies et réduction de la leucocytose. Il est important de s'assurer de l'adhérence au traitement puisque les interruptions de doses sont associées à une moindre efficacité et à un risque d'émergence de résistance.

En cas de rechute ou de progression, il n'y a aucune place pour la chimiothérapie. Le choix de traitement ciblé à la rechute sera guidé en fonction qu'il s'agit d'une rechute précoce ou tardive (seuil 36 mois) et après recherche d'une mutation P53 et d'une mutation PLCG2 conférant une résistance aux inhibiteurs BTK, des comorbidités du patient ainsi que des traitements antérieurs. L'allogreffe peut être envisagée chez les rares cas de patients jeunes, avec une maladie agressive sur le plan biologique et en progression après une ou deux lignes de thérapie ciblée.

Tableau 10

Indications et profil de toxicité des thérapies ciblées dans la LLC.

| | | | |
|------------------------------|--|---|--|
| Ibrutinib | 1 ^{ère} ligne (inéligible pour FCR ou del 17p) et rechute | Per os 420 mg 1x/jour jusqu'à toxicité ou progression | Saignement, infections, cytopénies, diarrhée grade 1-2, HTA, fibrillation auriculaire (14 %) |
| Acalabrutinib | 1 ^{ère} ligne (inéligible pour FCR) et rechute | Per os 100 mg x 2 jusqu'à toxicité ou progression | Saignement, infection |
| Venetoclax+ Rituximab | Rechute | Per os « Ramp-up* » en 5 semaines 400 mg/j pour 48 semaines | Syndrome de lyse tumorale, infections, cytopénies |

*Ramp-up : ascension progressive des doses

CONCLUSION

La leucémie lymphoïde chronique est la leucémie la plus fréquente de l'adulte. Il s'agit d'une affection indolente qui ne doit être traitée que lors de l'apparition de symptômes. Lorsqu'un traitement doit être initié, il faut tenir compte des caractéristiques biologiques de la leucémie et des comorbidités du patient. Il existe de nombreuses options thérapeutiques efficaces pour améliorer la survie du patient, avec des profils d'effets secondaires différents, permettant d'au mieux adapter le traitement aux comorbidités et préférences du patient.

Conflits d'intérêt : néant.

Abréviations

BR : bendamsutine-rituximab
 CMF : Cytométrie de flux
 FISH : hybridation *in situ* par fluorescence
 FCR : fludarabine-cyclophosphamide-rituximab
 IWCLL : *International Workshop group on CLL*
 LLC : leucémie lymphoïde chronique
 MBL : lymphocytose B monoclonale de type LLC
 NA : non applicable
 NGS : séquençage de gènes
 SLL : lymphome lymphocytaire
 SSP : survie sans progression

BIBLIOGRAPHIE

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540348.
2. Matutes E, Catovsky D. The value of scoring systems for the diagnosis of biphenotypic leukemia and mature B-cell disorders. *Leuk Lymphoma*. 1994;13 Suppl 1:11-4. doi: 10.3109/10428199409052666. PMID: 8075573.
3. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8. Epub 2016 May 13. PMID: 27185642.
4. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D *et al.* Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4070-8. doi: 10.1200/JCO.2005.12.516. Epub 2005 Mar 14. PMID: 15767647.
5. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P *et al.* Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486789.
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P *et al.* Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26486789.
7. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LF *et al.* Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602-4. doi: 10.1038/leu.2015.14. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25634683.
8. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-73. doi: 10.1056/NEJMra1908213. PMID: 32726532.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J *et al.*; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5. PMID: 20888994.
10. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C *et al.*; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1. Epub 2016 May 20. PMID: 27216274.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM *et al.* Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24401022.
12. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM *et al.* Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63. doi: 10.1002/ajh.25638. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31512258; PMCID: PMC6899718.
13. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P *et al.*; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388. Epub 2015 Dec 6. PMID: 26639149; PMCID: PMC4722809.
14. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S *et al.* Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-32. doi: 10.1056/NEJMoa1509981. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26641137; PMCID: PMC4862586.
15. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR *et al.* Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(24):3327-38. doi: 10.1182/blood.202009617. PMID: 33786588; PMCID: PMC8670015.
16. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR *et al.* Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(24):3327-38. doi: 10.1182/blood.202009617. PMID: 33786588; PMCID: PMC8670015.
17. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD *et al.* Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65-75. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30909-9. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246803; PMCID: PMC6027999.
18. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S *et al.* Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20. doi: 10.1056/NEJMoa1713976. PMID: 29562156.
19. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S *et al.* Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1188-1200. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5. PMID: 32888452.
20. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A *et al.* Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(34):3853-65. doi: 10.1200/JCO.21.00807. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618601; PMCID: PMC8713593.

Travail reçu le 11 mai 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 juin 2022.

CORRESPONDANCE :

M. MAERVOET
Service d'Hématologie
Institut Jules Bordet
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-Mail : Marie.maervoet@bordet.be