

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 Novembre 2020
Par Mme HORTENSE DE BUSSY**

La place d'IMBRUVICA® (ibrutinib) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : TAGZIRT Madjid, Maître de Conférences, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : POULAIN Stéphanie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Membre(s) extérieur(s) : BOLDRON Rachel, Docteur en Pharmacie



Faculté de Pharmacie
de Lille



10 Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : SAVINA	Marie-Dominique

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules

Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs

Remerciements

A Monsieur HERMANN Emmanuel, Président de Thèse. Vous me faites l'honneur de présider le jury et je tiens à vous remercier de l'attention que vous portez à ce travail.

A Monsieur TAGZIRT Madjid, Directeur de Thèse, vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail et de le juger. Je vous remercie de votre accompagnement, de votre disponibilité, et de votre enseignement. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A Madame POULAIN Stéphanie, je vous remercie de l'intérêt que vous portez au sujet de cette thèse et je vous remercie de faire partie du jury.

A Rachel, ma chère collègue avec qui je partage mon quotidien sur Imbruvica et cette passion pour l'hématologie. Je te remercie de participer à ce jury de thèse.

Soyez tous assurés de ma profonde reconnaissance.

A tous les professeurs de la Faculté de Pharmacie de Lille,

A mes parents, à Virgile & Sybille,

A ma famille, mes grands-parents, mes oncles et tantes, & mes cousins,

A Mathilde,

A mes amies d'enfance, Quitterie et Henriette,

A mes amis de la faculté, Camille, Charles-Edouard, Remy, Camille, Clovis, Marie et mon binôme de TP Mélanie,

A mes amis du Master de Marketing Pharmaceutique de Chatenay Malabry, Mathieu, Valentine, Debora, Marie-Sophie, et Nicolas,

A tous les membres de la Teambruvica, et tout particulièrement Cassandre et Selim,

A tous mes confrères et autres professionnels de santé qui œuvrent au quotidien pour la santé des personnes,

Aux patients qui se battent contre le cancer, et qui méritent la meilleure prise en charge possible,

MERCI.

Table des matières

Remerciements	8
Table des matières	9
Liste des figures	14
Liste des abréviations	15
Partie I : La Leucémie Lymphoïde Chronique.....	19
I . La Leucémie Lymphoïde Chronique, hémopathie maligne	19
1. Généralités.....	19
1.1 Les pathologies cancéreuses.....	19
1.2 Les hémopathies malignes	20
2. Définition de la Leucémie lymphoïde chronique.....	20
3. Epidémiologie.....	21
4. Facteurs de risques et formes familiales	21
5. Risque de cancers secondaires chez les patients atteints d'une LLC	22
6. Physiopathologie	22
6.1 La résistance à l'apoptose	22
6.2 La prolifération	23
6.3 La voie de signalisation du BCR	23
7. Complications de la LLC	25
7.1 Les infections(24)	25
7.2 Les cytopénies auto-immunes(25).....	25
7.3 Le syndrome de Richter(23)	26
II. Diagnostic de la Leucémie Lymphoïde Chronique	26
1. Circonstances de découverte.....	26
2. Diagnostic	27
2.1 Hémogramme	27
2.2 Analyse cytologique	27
2.3 Immunophénotypage	28
2.4 Diagnostic différentiel.....	29
III. Facteurs pronostiques et évaluation pré-thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique	30
1. Evaluation des facteurs liés à la pathologie	30
1.1 Critères de maladie active	30
1.2 Evaluation clinique	31
1.3 Evaluation biologique et radiologique	32

1.4	Classifications.....	32
1.4.1	Classification RAI	33
1.4.2	Classification de Binet.....	33
1.4.3	Classification CLL-IPI.....	34
1.5	Marqueurs cytogénétiques.....	35
1.5.1	Del(13q)	36
1.5.2	Del(17p) et altération de TP53	36
1.5.3	Del(11q)	37
1.5.4	Trisomie 12.....	37
1.5.5	Caryotype complexe.....	37
1.5.6	Statut mutationnel IgVH	38
1.5.7	Autres anomalies cytogénétiques.....	40
A.	Mutation NOTCH1	40
B.	Mutation SF3B1.....	40
C.	Mutation BIRC3	41
D.	Mutation MYD88.....	42
1.6	Marqueurs sériques	42
2.	Evaluation des autres facteurs liés aux patients	42
2.1	Âge	42
2.2	Etat général (score ECOG).....	42
2.3	Comorbidités (score CIRS et score de Charlson)	43
2.4	Environnement du patient	47
2.5	Interactions médicamenteuses	47
2.6	Fonction rénale	48
2.7	Antécédents infectieux ou sérologies positives.....	49
IV.	Les traitements conventionnels de la Leucémie Lymphoïde Chronique	49
1.	Critères décisionnels d'instauration de traitement.....	49
2.	L'immunochimiothérapie	50
2.1	Fludarabine.....	50
2.2	Les agents alkylants	51
2.2.1	Cyclophosphamide.....	51
2.2.2	Chlorambucil	52
2.2.3	Bendamustine	53
2.3	Les anticorps monoclonaux	54
2.3.1	Rituximab	54
2.3.2	Obinutuzumab (Gazyvaro®).....	55
3.	L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	57

4.	Les thérapies ciblées.....	57
4.1	Ibrutinib (Imbruvica®).....	57
4.2	Idélalisib (Zydelig®)	57
4.3	Venetoclax (Venclyxto®).....	58
Partie II : IMBRUVICA®, ibrutinib		60
I.	Généralités	60
1.	Composition et forme pharmaceutique.....	60
2.	Indications thérapeutiques	60
3.	Stratégies de prise en charge	61
4.	Indications ouvrant droit au remboursement par l'Assurance Maladie	62
II – Bon usage du médicament.....		62
1.	Posologie et mode d'administration.....	62
2.	Interactions médicamenteuses.....	62
3.	Contre-indications	63
II – Propriétés pharmacologiques.....		63
1.	Propriétés pharmacodynamiques.....	63
1.1	Mécanisme d'action	63
1.2	Hyperlymphocytose	64
2.	Propriétés pharmacocinétiques.....	65
2.1	Absorption.....	65
2.2	Distribution	65
2.3	Biotransformation.....	65
2.4	Élimination	65
3.	Efficacité et sécurité clinique	66
3.1	Suivi à long terme chez les patients LLC naïfs et en rechute/réfractaire (R/R) traités par ibrutinib en monothérapie	66
3.2	Analyse finale de l'étude RESONATE : suivi à 6 ans de l'efficacité et de la tolérance d'ibrutinib chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire	66
3.3	Analyse finale de l'étude HELIOS : suivi à 5 ans de l'efficacité et de la tolérance d'ibrutinib en association avec bendamustine et rituximab chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire	68
3.4	Suivi à 5 ans de l'étude RESONATE 2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib chez les patients atteints de LLC ou LL non préalablement traités	
3.5	Suivi à 31,3 mois de l'étude iLLUMINATE évaluant l'association d'ibrutinib à l'obinutuzumab les patients atteints de LLC ou LL non préalablement traités	73
3.6	Suivi à 38 mois de l'étude ALLIANCE évaluant l'efficacité d'ibrutinib en monothérapie ou en association avec le rituximab par rapport à l'association	

bendamustine-rituximab chez des patients âgés atteints de LLC non traités précédemment.....	73
3.7 Suivi à 33,6 mois de l'étude ECOG1912 évaluant l'efficacité d'ibrutinib en association au rituximab par rapport au FCR chez des patients jeunes atteints de LLC non traités précédemment.....	75
III – Tolérance générale	77
1. Effets indésirables.....	77
2. Gestion des effets indésirables	77
Partie III : Stratégies de prise en charge et suivi des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique	79
I. Stratégies de prise en charge des patients atteints de LLC.....	79
1. Recommandations européennes ESMO (European Society for Medical Oncology).....	79
1.1 Traitements de première ligne	79
1.1.1 Chez les patients au stade Binet A/B sans maladie active ; Rai 0, I et II sans maladie active.....	79
1.1.2 Chez les patients au stade Binet C ou stade Binet A/B avec maladie active ; Rai 0-II avec maladie active ou Rai III-IV	79
1.2 Traitements en rechute.....	80
1.2.1 Chez les patients en rechute précoce	80
1.2.2 Chez les patients en rechute tardive	80
2. Recommandations nationales du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization)	81
2.1 Traitements de première ligne	81
2.1.1 Les patients avec une anomalie de TP53	81
2.1.2 Les patients sans anomalie de TP53	82
A. Eligibles à la fludarabine.....	82
B. Non éligibles à la fludarabine	82
2.2 Traitement en rechute.....	83
2.2.1 Chez les patients en rechute post- immunochimiothérapie	83
2.2.2 Chez les patients en rechute post- ibrutinib.....	83
3. Recommandations nationales spéciales SARS-Cov-2 du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization)	84
3.1 Les traitements en cours.....	84
3.2 Instauration d'un primo traitement.....	84
3.3 En situation de rechute	85
II. Evaluation de la réponse au traitement.....	85
III. Suivi et accompagnement des patients atteints de la Leucémie Lymphoïde Chronique sous thérapies orales.....	87

1. Contexte national	87
2. Les enjeux des thérapies orales en hématologie	88
3. Les solutions de suivi et d'accompagnement des patients sous thérapies orales	88
3.1 Les infirmiers de coordination	88
3.2 Les infirmiers de pratiques avancées.....	89
3.3 Les pharmaciens hospitaliers.....	89
3.4 Les infirmiers de suivi des thérapies orales	90
4. Impact des solutions de suivi et d'accompagnement des patients sous thérapies orales	90
Conclusion.....	92
Références bibliographiques	93
Serment de Galien.....	102

Liste des figures

Figure 1 : Voie de signalisation du BCR(21).....	24
Figure 2 : frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa. Petits lymphocytes et ombres de Gumprecht grossissement x100 (28).....	28
Figure 3 : Score de Matutes(29).....	29
Figure 4 : Classification RAI(6).....	33
Figure 5 : Classification de Binet(6).....	34
Figure 6 : Score pronostic CLL-IPI(30).....	35
Figure 7 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients atteints de LLC mutés et non mutés IgVH (32).....	39
Figure 8 : Survie globale des patients avec ou non une mutation NOTCH1(47).....	40
Figure 9 : Probabilité de survie globale des patients avec une mutation ou non SF3B1(48).....	41
Figure 10 : Probabilité de survie globale des patients avec une mutation ou non BIRC3(49).....	41
Figure 11 : Statut de performance ECOG(53).....	43
Figure 12 : Score CIRS (37).....	45
Figure 13 : Stratégie thérapeutique selon le score CIRS, le statut performance ECOG et la clairance de la créatinine (ClCr) (57,58).....	45
Figure 14 : Score de comorbidité de Charlson : (36).....	46
Figure 15 : Arborescence de la stratégie décisionnelle de traiter les patients atteints de LLC(26).....	50
Figure 16 : Structure chimique de l'ibrutinib.....	63
Figure 17 : Implication de BTK dans les signalisations du clone leucémique(78).....	64
Figure 18 : Taux de PFS à 6 ans de suivi dans l'étude RESONATE(88).....	67
Figure 19: Taux de PFS à 6 ans de suivi chez patients à haut risque génomique dans l'étude RESONATE(88).....	68
Figure 20 : Taux de PFS à 5 ans de suivi dans l'étude HELIOS(90).....	69
Figure 21 : Taux d'OS à 5 ans de suivi dans l'étude HELIOS(90).....	70
Figure 22 : Taux de PFS à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2.....	71
Figure 23 : Analyse de la PFS en sous groupes à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2.....	72
Figure 24 : Taux d'OS à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2.....	72
Figure 25 : Taux de PFS à 38 mois de suivi dans l'étude ALLIANCE(93).....	75
Figure 26: Taux de PFS à 33,6 mois de suivi dans l'étude ECOG1912(82).....	76
Figure 27: Taux d'OS à 33,6 mois de suivi dans l'étude ECOG1912(94).....	77
Figure 28 : Critères d'évaluation de la réponse au traitement selon l'IWCLL(27).....	86

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

ADCP : Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

ALAT : Alanine aminotransférase

AMA : Assistance médicale ambulatoire

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATP : Adenosine triphosphate

BAX : BCL2-associated X protein

BCL2 : B-cell lymphoma 2

BCL-XL : B-cell lymphoma-extra large

BCL-XS : B-cell lymphoma-extra small

BCR : B-cell receptor

BIM : Bcl-2-like protein 11

BIRC3 : Baculoviral IAP Repeat Containing 3

BR : Bendamustine, Rituximab

BTK : Tyrosine kinase de Bruton

CAI : Cytopénies auto-immunes

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CDK : Chronic Kidney Disease Epidemiology

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment

CIRS : Cumulative Illness Rating Scale

ClCr : Clairance de la créatinine

CLL-IPI : International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia

CMV : Cytomégalovirus

CXCL12 : C-X-C Motif Chemokine Ligand 12

CXCL13 : C-X-C Motif Chemokine Ligand 13

CXCR 4 : C-X-C Motif Chemokine Receptor 4

CXCR 5 : C-X-C Motif Chemokine Receptor 5

CYP3A4 : enzyme 3A4 du cytochrome P450

Del11q : Délétion 11q

Del13q : Délétion 13q

Del17p : Délétion 17p

DFG : Débit de filtration médullaire

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ESC : European Society of Cardiology

ESH : European Society of Hypertension

ESMO : European Society for Medical Oncology

FA : Fibrillation auriculaire

Fab : Fragment de liaison antigène

Fc : Fragment cristallisable

FCR : Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

FILO : French Innovative Leukemia Organization

FISH : Fluorescence in situ hybridization

G-Clb : Gazyvaro, Chlorambucil

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HR : Hazard ratio

HSV : Herpes simplex virus

IDE : Infirmier diplômé d'Etat

IgVH : Immunoglobulin Heavy chain Variable

IPA : Infirmier de pratique avancée

INVS : Institut de Veille Sanitaire

iwCLL : International workshop on CLL

LCM : Lymphome à cellule du manteau

LDH : Lactate déshydrogénase

LL : Lymphome lymphocytaire

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases

MCL-1 : Myeloid cell leukemia 1

MDRD : Modification of Diet in Renal. Disease

MOMP : Mitochondrial outer membrane permeabilization

MRD : Maladie résiduelle

MS : Maladie stable

MW : Macroglobulinémie de Waldenström

MYD88 : Myeloid differentiation primary response 88

NFAT : Nuclear Factor of Activated T-cells

NF- κ B : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NFS : Numération de la formule sanguine

NGS : Next-generation sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall survival

PET scan : positron emission tomography scan

PFS : Progression free survival

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PLCg2 : 1-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-2

RC : Rémission complète

RP : Rémission partielle

RMH : Royal Marsden Hospital

RR : Rechute ou réfractaire

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SYK : Spleen Tyrosine Kinase

TLR : Toll-Like Receptor

TP53 : Tumor protein 53

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

Partie I : La Leucémie Lymphoïde Chronique

I . La Leucémie Lymphoïde Chronique, hémopathie maligne

1. Généralités

1.1 *Les pathologies cancéreuses*

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est un terme général s'appliquant à un grand groupe de pathologies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une des caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent envahir d'autres organes, formant alors des métastases.(1)

En France en 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer, toutes localisations confondues, est estimé à 382 000 (204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme). Le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale est de 330,2 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 274,0 chez la femme. Le nombre de décès par cancer est estimé à 157 400 (89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme), représentant des taux de mortalité standardisé de 123,8 et 72,2 pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et la femme. Chez l'homme, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans et les cancers les plus fréquents sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal. De même, chez la femme, l'âge médian au diagnostic est de 67 ans et les cancers les plus fréquents sont le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon. Entre 1990 et 2018, le nombre de cas incidents de cancer a augmenté de 65 % chez l'homme et de 93 % chez la femme ; et la mortalité a augmenté de 6 % chez l'homme et de 26 % chez la femme. Concernant la progression du taux d'incidence sur cette même période, celle-ci est stable chez l'homme avec une variation annuelle de plus 0,1 % et l'on note une progression du taux d'incidence de plus 1,1% chez la femme mais avec un ralentissement de cette augmentation depuis 2015. Les taux de mortalité par cancer ont diminué entre 1990 et 2018 chez l'homme et chez la femme respectivement de moins 1,8 % par an en moyenne chez l'homme en moyenne et de moins 0,8 % par an chez la femme.(2,3)

Les cancers, toutes localisations confondues, représentent un ensemble très hétérogène, tant d'un point de vue de l'histoire naturelle de la maladie, que des facteurs de risque, du diagnostic, des traitements et des pronostics.

1.2 Les hémopathies malignes

Les hémopathies malignes se développent à partir des cellules d'origine hématopoïétique. Selon la classification internationale consensuelle publiée par l'OMS en 2000, les hémopathies malignes peuvent être classées selon le tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, les éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires.

En 2018, Le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France est estimé à 45 000 et correspond à 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Deux tiers de ces cas sont des hémopathies lymphoïdes. Les taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale varient selon le type d'hémopathie maligne et le sexe. Les cinq hémopathies les plus fréquentes sont le myélome multiple / plasmocytome, le lymphome diffus à grandes cellules B, les syndromes myélodysplasiques, les leucémies aiguës myéloïdes et la leucémie lymphoïde chronique.(2)

2. Définition de la Leucémie lymphoïde chronique

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature mais d'immunophénotype caractéristique. Toute lymphocytose isolée de plus de 5 G/L, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC. (1)

3. Epidémiologie

La LLC fait partie des cinq hémopathies les plus fréquentes en France, avec 4 674 nouveaux cas incidents estimés en 2018. Il existe une prédominance masculine avec 59,3% des nouveaux cas observés chez l'homme et 40,7% des nouveaux cas observés chez la femme. L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4,0 pour 100 000 personnes – année chez l'homme et de 2,1 pour 100 000 personnes – année chez la femme, soit un sex-ratio homme/femme de 1,9.(2)

En France, l'incidence a peu varié entre 1990 et 2018, avec une variation annuelle moyenne proche de 0 % chez l'homme et de moins 0,1 % chez la femme. En revanche, sur une période plus récente de 2010 à 2018, il a été observé une diminution de l'incidence avec une variation annuelle moyenne de moins 2,2 % et de moins 2,1 %, respectivement chez l'homme et la femme.(2)

Des variations ethniques ont été étudiées aux Etats-Unis et sont définies par une incidence plus faible de la LLC chez les asiatiques et les afro-américains par rapport à celle des caucasiens.(4) Ces variations ont également été décrites en Angleterre(5), mais aucune variation n'a pu être étudiée en France.

La LLC est une hémopathie maligne du sujet âgé : l'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme.(2) Cependant, 10% des patients diagnostiqués ont un âge inférieur à 55 ans.(6)

4. Facteurs de risques et formes familiales

L'étiologie de la LLC est actuellement inconnue.

Une étude de l'Institut de veille sanitaire (INVS) de Juillet 2006 indique que les leucémies (type non précisé) et les lymphomes malins non hodgkiniens pourraient être des pathologies à surveiller étroitement à cause des liens suspectés avec l'environnement.(7)

Des facteurs de prédisposition génétique pourraient expliquer certains cas de LLC. Le génotype (299.983 SNPs) des patients atteints d'une LLC et de sujets contrôlés a identifié six régions d'intérêt.(8)

Il existe des formes familiales de LLC. Le phénomène d'anticipation est décrit et présente un diagnostic de LLC chez les parents à l'âge de 71,5 ans et chez les descendants à 55,5 ans. Le risque relatif est 8,5 plus élevé chez les descendants de patients porteurs de la LLC.(7)

5. Risque de cancers secondaires chez les patients atteints d'une LLC

Le risque de cancers secondaires est connu dans la LLC. Il a été démontré que des tumeurs malignes apparaissent 2,2 fois plus fréquemment chez les patients atteints de LLC que dans la population générale.(9)

6. Physiopathologie

6.1 La résistance à l'apoptose

Jusqu'au début des années 2000, il était considéré que le mécanisme principal de l'accumulation du clone leucémique était le défaut d'apoptose de cellules B naïves, immunologiquement incompétentes, non proliférantes. Il a été démontré que les cellules de LLC présentent de nombreuses voies d'apoptoses inactivées et une surexpression de protéines anti-apoptotiques. (10) En effet, une surexpression de la protéine antiapoptique BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) a été découverte dans les cellules leucémiques(11,12). Cette surexpression est expliquée par la sous expression des gènes miR-15-a et miR-16-1, qui régulent négativement BCL-2 au niveau post traductionnel. Cette régulation de la transcription de BCL-2 conduit donc à une accumulation de cette protéine (13). De plus, d'autres protéines antiapoptiques telles que BCL-XL (B-cell lymphoma-extra large), MCL-1 (Myeloid cell leukemia 1) sont surexprimées dans cette pathologie, alors que des protéines proapoptiques telles que BAX (BCL2-associated X protein) et BCL-XS (B-cell lymphoma-extra small) sont sous-exprimées(14)

6.2 *La prolifération*

En 2005, les travaux de l'équipe de N Chiorrazi ont montrés que chez les patients progressifs, la prolifération était à la base de l'accumulation du clone, avec un renouvellement cellulaire jusqu'à 1 % du clone par jour (15). Des études récentes ont également montré que cette prolifération avait lieu de façon quasi exclusive au niveau ganglionnaire, il y aurait donc une corrélation entre masses ganglionnaires et maladie progressive (16). Au sein de ces centres de prolifération, ces cellules leucémiques sont en contact avec les cellules du microenvironnement tumoral et leur délivrent des cytokines et chimiokines permettant ainsi leur prolifération et leur survie (16,17). En conséquence, les cellules leucémiques proliféreraient au sein des ganglions et migreraient ensuite dans le sang périphérique via un mécanisme impliquant la sphingosine-1-phosphate et son récepteur(18). Dans le sang, sans leur microenvironnement, ces cellules deviendraient quiescentes.

6.3 *La voie de signalisation du BCR*

Le B-Cell Receptor (BCR) et son signalosome contrôlent la différenciation et la maturation des lymphocytes B. Le BCR est constitué d'une immunoglobuline de surface associée au CD79a et CD79b (Immunoglobulin α et β respectivement). La fixation d'un antigène sur l'immunoglobuline de surface active le BCR et entraîne une phosphorylation de la partie intracellulaire de l'hétérodimère CD79a/CD79b. Cette fixation entraîne le recrutement de la protéine kinase SYK (Spleen Tyrosine Kinase) qui active ensuite une cascade de signalisation impliquant la protéine BTK (Bruton Tyrosine Kinase) et PI3K δ (isoforme delta de la Phosphatidylinositol-3 Kinase). Ces kinases activent ensuite différentes protéines des voies de prolifération et de survie telle que les MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ou NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) (19). La voie de signalisation du BCR est essentielle à la survie, à la prolifération, et aux interactions avec le microenvironnement des lymphocytes B et serait modifiée dans la LLC. (16,20)

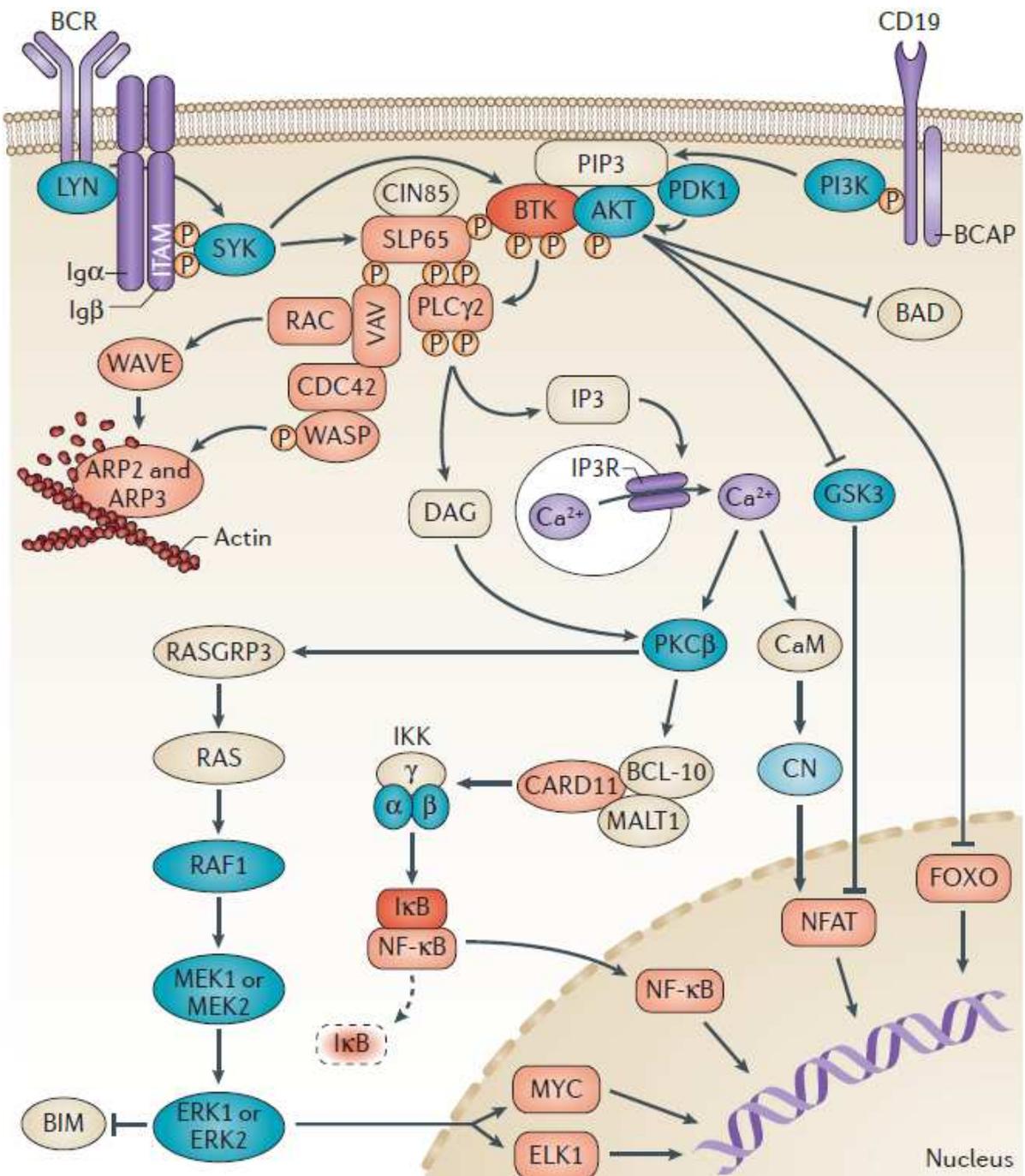


Figure 1 : Voie de signalisation du BCR(21)

7. Complications de la LLC

Chez les patients atteints de LLC, les complications rencontrées les plus fréquentes sont les infections(22), les cytopénies auto-immunes(22) et le syndrome de Richter(23).

7.1 *Les infections(24)*

Celles-ci représentent les complications les plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de LLC et sont liées à 2 facteurs :

- Un déficit de l'immunité cellulaire, favorisé par certains traitements tels que les analogues de purine ou les anticorps monoclonaux, impliquant des infections virales (Herpes simplex virus (HSV), cytomégalovirus (CMV)) ou fongiques (Pneumocystis jiroveci, Aspergillus, Candida) ;
- Une hypogammaglobulinémie pouvant être présente même chez les patients avec une maladie indolente, responsable principalement d'infections à germe encapsulés.

7.2 *Les cytopénies auto-immunes(25)*

Les cytopénies auto-immunes (CAI) suivantes sont des complications classiquement rencontrées chez les patients atteints de LLC :

- Anémie hémolytique auto-immune (AHA) : 5 à 15 % des patients,
- Thrombopénie périphérique auto-immune : 2 % des patients,
- Erythroblastopénie : 1 % des patients,
- Neutropénie auto-immune : < 1 % des patients.

Il est nécessaire de distinguer les cytopénies auto-immunes des cytopénies liées à l'insuffisance médullaire car le pronostic et le traitement de ces deux types de cytopénies diffèrent.

7.3 *Le syndrome de Richter*(23)

Le syndrome de Richter est une transformation de la LLC en un lymphome agressif, le plus souvent en lymphome B à grandes cellules (90-95 %), plus rarement en lymphome hodgkinien. Celui-ci survient chez 2 à 10 % des patients, avec un taux de transformation estimé à 0,5 % par an. Dans environ 80 % des cas, le syndrome de Richter est issu du clone de la LLC sous-jacente, et dans 20 % des cas il est développé à partir d'un clone indépendant (dont les transformations en lymphome de Hodgkin). Plusieurs facteurs pronostiques sont associés à la survenue de ce syndrome : un stade avancé de la maladie, un statut non muté des gènes codant pour la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgVH), l'expression de Zap70 ou de CD38, la présence d'une délétion 11q (del11q) ou 17p (del17p) ou une mutation NOTCH1. Le syndrome de Richter doit être discuté face à une altération de l'état général, une hypercalcémie, une croissance ganglionnaire rapide et asymétrique, une localisation extra-ganglionnaire ou un taux de lactate déshydrogénase (LDH) élevé. Le diagnostic ne peut être établi que sur l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie, une cytoponction ganglionnaire n'étant pas suffisante. Le pronostic du syndrome de Richter est peu favorable mais les patients avec un syndrome de Richter non clonalement relié à la LLC, de meilleur pronostic, ont une survie médiane de 62 mois. Pour les autres patients, la durée médiane de survie est de 8 à 14 mois selon les études.

II. Diagnostic de la Leucémie Lymphoïde Chronique

1. Circonstances de découverte

La LLC est, dans la majorité des cas, découverte de façon fortuite en l'absence de tout symptôme, lors d'un hémogramme de routine montrant une hyperlymphocytose sanguine, réalisé pour d'autres raisons (bilan de santé, autre pathologie).

Dans une minorité de cas symptomatiques, le diagnostic peut également être suspecté devant un syndrome tumoral inconstant avec les signes cliniques suivants :

- Adénopathies superficielles,
- Splénomégalie (rarement isolée)

- Plus rarement, hypertrophie amygdalienne (ne justifiant pas de geste chirurgical)

Le diagnostic pourrait aussi être évoqué face à des complications infectieuses révélatrices types zona, pneumopathie récidivante ; ou des complications auto-immunes (essentiellement avec une anémie hémolytique auto-immune).

Aux prémices de la maladie, et le plus souvent, deux personnes sur trois atteintes de LLC sont asymptomatiques. La pathologie passe totalement inaperçue, il est donc possible que celle-ci se soit déclarée plusieurs années avant le diagnostic.

Toute lymphocytose isolée de plus de 5 G/L, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de la LLC.

2. Diagnostic

La présence d'une lymphocytose B supérieure à 5 G/L et de marqueurs de surface caractéristiques est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic de LLC.(26) Le diagnostic de la LLC repose donc sur la numération formule sanguine, l'examen cytologique sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa et l'étude immunophénotypique par cytométrie en flux des lymphocytes sanguins. La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile lors du diagnostic initial.

2.1 Hémogramme

Selon les recommandations de l'International workshop on CLL (iwCLL), le diagnostic de la LLC met en évidence une hyperlymphocytose B supérieure à 5G/L dans le sang périphérique chez l'adulte persistant depuis au moins 3 mois.(27)

2.2 Analyse cytologique

La première étape du diagnostic des hyperlymphocytoses repose sur l'analyse du frottis sanguin. La lymphocytose de la LLC est représentée par de petits lymphocytes matures monomorphes avec un cytoplasme très réduit (rapport nucléocytoplasmique élevé). Le noyau est régulier et présente des renforcements sombres, séparés par des

espaces plus clairs, tels des mottes chromatiniennes, sans nucléole. Le cytoplasme est homogène, basophile et sans granulation. Le frottis sanguin présente également des noyaux nus appelés ombres de Gümprrecht évocateurs de la LLC. (Il s'agit de lymphocytes éclatés lors de la confection du frottis liés à la fragilité cellulaire).(27)

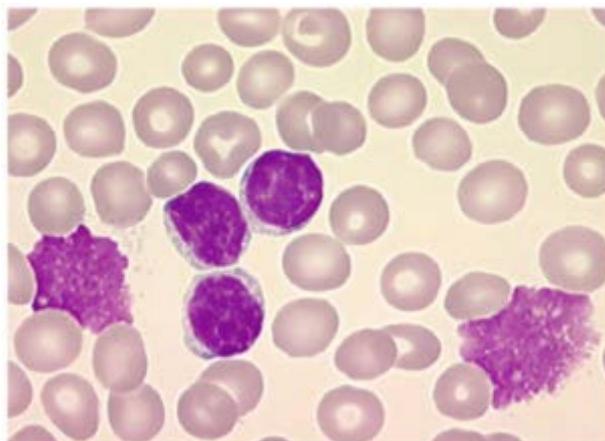


Figure 2 : frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa. Petits lymphocytes et ombres de Gümprrecht grossissement x100 (28)

2.3 Immunophénotypage

L'analyse phénotypique est nécessaire pour établir le diagnostic de la LLC et éliminer d'autres syndromes lymphoprolifératifs. L'immunophénotypage permet donc d'identifier les différents lymphocytes B, de détecter les marqueurs de surface caractéristiques et d'établir le score de Matutes ou score RMH (Royal Marsden Hospital) en fonction de la mise en évidence ou non des différents marqueurs.

L'immunophénotypage est réalisé par cytométrie en flux et permet donc de vérifier l'appartenance des lymphocytes à la lignée B par l'expression du marqueur pan-B CD19, la monotypie des lymphocytes (par la présence d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline sur la membrane, kappa ou lambda, avec une faible intensité d'expression se traduisant par une faible densité des molécules de costimulation CD79) et la présence des antigènes pan-T CD5 et CD23, marqueurs d'activation des lymphocytes B et présents systématiquement sur les cellules de la LLC. Il est aussi observé une diminution de l'expression de CD22 et de CD20 (ce dernier se traduit par la disparition de l'épitope FMC7).

Ces caractéristiques phénotypiques permettent donc d'établir le score de Matutes décrit ci-dessous, qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non des divers antigènes. Un score de 4 ou 5 affirme le diagnostic de la LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytoses qui ont des scores de 0 à 2. Un score ambigu à 3 fait évoquer une LLC atypique. (27,29)

Marqueurs	Points	
	0	1
Intensité des Ig de surface	Modérée / forte	Faible
CD5	-	+
CD23	-	+
FMC7	+	Faible / -
CD22 ou CD79b	+	Faible / -

+ : expression positive, - : absence d'expression

Figure 3 : Score de Matutes(29)

La somme des points obtenus donne le score de Matutes qui est de 4 ou 5 dans la LLC. Un score égal à 3 permet d'évoquer une LLC atypique et un score <3 exclut le diagnostic de LLC.

2.4 Diagnostic différentiel

Devant toute hyperlymphocytose persistant au-delà de six à huit semaine, il faut réaliser un examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin et l'immunophénotypage afin d'éliminer les autres syndromes lymphoprolifératifs B.

III. Facteurs pronostiques et évaluation pré-thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique

Afin de sélectionner le traitement le plus adapté au patient, une évaluation pré-thérapeutique est primordiale. Cette évaluation globale de chaque patient, essentielle à l'aide de la décision thérapeutique, est à renouveler avant chaque ligne de traitement.(6,30,31)

1. Evaluation des facteurs liés à la pathologie

La LLC est une hémopathie maligne hétérogène pour plusieurs raisons :

- La variabilité d'âge au diagnostic : la LLC touche le plus fréquemment le sujet âgé, néanmoins, 10% des patients diagnostiqués ont un âge inférieur à 55 ans.(6)
- La présentation clinique : le plus souvent découverte de manière fortuite avec 80 % de patients asymptomatiques au diagnostic, les symptômes peuvent être de plusieurs sortes : adénopathies, hépato-splénomégalie, fatigue, sueurs nocturnes, perte de poids, anémie, infections etc.(32)
- Le profil de la pathologie propre à chaque patient, dépend de plusieurs critères en relation avec : (32)
 - Les caractéristiques génétiques ou de biologie moléculaire ;
 - La sensibilité aux différentes thérapies ;
 - L'évolution de la maladie.

1.1 Critères de maladie active

Pour les patients sans indication thérapeutique initiale, il est nécessaire de surveiller une éventuelle progression de la maladie. Cette surveillance, effectuée par le médecin traitant, passe par l'examen clinique et des numérations de la formule sanguine (NFS) régulières tous les 3 à 6 mois. Avant l'initiation d'un traitement, il faut définir si la pathologie est active en identifiant au moins un des critères suivants(27) :

- Signes d'insuffisance médullaire évolutive : apparition ou aggravation d'une anémie (< 100 g/L) et/ou d'une thrombopénie (< 100 G/L). Ces seuils constituent habituellement une indication de traitement, cependant, chez certains patients, une

thrombopénie à 100 G/L peut rester stable pendant une longue période et ne nécessite donc pas systématiquement un traitement.

- Splénomégalie massive (> 6 cm sous le rebord costal) ou évolutive ou symptomatique.
- Adénopathies volumineuses (> 10 cm pour le plus grand diamètre) ou lymphadénopathie évolutive ou symptomatique.
- Lymphocytose évolutive avec une augmentation > 50 % sur une période de deux mois ou temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois. La présence de facteurs contribuant à la lymphocytose ou à la lymphadénopathie, autres que la LLC, doit être exclue.
- Complication auto-immune dont anémie ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes.
- Envahissement extra-ganglionnaire symptomatique ou fonctionnel (peau, reins, poumons, moelle épinière).
- Symptômes constitutionnels (au moins 1 des symptômes suivants) :
 - Perte de poids involontaire $\geq 10\%$ dans les six derniers mois ;
 - Fatigue significative (indice de performance ECOG ≥ 2 ; incapacité à travailler ou à réaliser les activités habituelles) ;
 - Fièvre supérieure à 38°C pendant deux semaines ou plus sans signe d'infection ;
 - Sueurs nocturnes pendant 1 mois ou plus sans signe d'infection.

1.2 *Evaluation clinique*

Un examen clinique permet d'évaluer la progression de la maladie, avec palpations permettant d'évaluer la progression ganglionnaire : (6) mesure du diamètre longitudinal et du diamètre transversal de l'adénopathie la plus volumineuse au niveau des aires cervicales, axillaires et inguinales ; et évaluation de la taille du foie et de la rate à partir du débord costal. (27)

1.3 *Evaluation biologique et radiologique*

L'évaluation biologique passe par (27):

- La numération de la formule sanguine complète avec les différents types de leucocytes (dont numération lymphocytaire en pourcentage et en valeur absolue, et proportion de polymphocytes), l'hématocrite, le taux d'hémoglobine, le taux de réticulocytes, et la numération plaquettaire ;
- Les analyses biochimiques : créatininémie, bilirubinémie, lactate déshydrogénase (LDH), haptoglobine, transaminases (ALAT, ASAT), phosphatases alcalines, b2 microglobuline ;
- Le dosage des immunoglobulines sériques ;
- Un test de Coombs direct.

Une tomodensitométrie est également recommandée dans le cadre de l'évaluation pré-thérapeutique. L'imagerie par résonance magnétique n'apporte pas d'informations supplémentaires à celles de la tomodensitométrie pour la prise en charge de la LLC.(27)

Pour les patients uniquement chez qui un syndrome de Richter est suspecté, le PET Scan est indiqué. (27)

La classification de la LLC est donc définie à partir de l'examen clinique et de la NFS.

1.4 *Classifications*

Deux classifications pronostiques sont validées et utilisées pour évaluer les patients : la classification RAI et la classification de Binet. Ces deux classifications distinguent 3 sous-groupes de patients avec des pronostics distincts. Ces deux classifications reposent exclusivement sur l'examen clinique et une biologie standard ; et elles n'intègrent pas d'imagerie.

En relation avec la mise en évidence des différentes variables biologiques et génétiques permettant de préciser le pronostic des patients, une nouvelle classification internationale intégrant les paramètres pronostiques a été créée : la classification CLL – IPI.

1.4.1 Classification RAI

La classification RAI est basée sur la présence d'une lymphocytose, d'adénopathies, d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie, d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.(6)

Stade	Niveau de risque	Anomalies
0	Bas risque	- Lymphocytose (sang ou moelle) seule
1	Risque intermédiaire	- Lymphocytose - et adénopathies
2		- Lymphocytose - Et splénomégalie et/ou hépatomégalie
3	Haut risque	- Lymphocytose - Et anémie (Hb < 100g/dL)
4		- Lymphocytose - Et thrombopénie (plaquettes < 100 G/L)

Figure 4 : Classification RAI(6)

1.4.2 Classification de Binet

La classification de Binet repose sur (6) :

- le nombre d'aires lymphoïdes atteintes : présence de ganglions \geq 1cm de diamètre ou présence d'une organomégalie ;
- Et sur la détection d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.

Il y a cinq aires lymphoïdes dans la classification :

- Les zones ganglionnaires de la tête et du cou. L'envahissement de plusieurs zones compte pour une seule aire.
- Les zones axillaires. L'envahissement des 2 zones axillaires compte pour une seule aire.

- Les zones inguinales (y compris les adénopathies fémorales superficielles).
L'envahissement des 2 zones inguinales compte pour une seule aire.
- Rate palpable.
- Foie palpable (cliniquement augmenté de volume).

Stade	Niveau de risque	Anomalies
A	Bas risque	<ul style="list-style-type: none"> - < 3 aires lymphoïdes - Hb \geq 10g/dL - Plaquettes \geq 100 G/L
B	Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> - \geq 3 aires lymphoïdes - Hb \geq 10g/dL - Plaquettes \geq 100 G/L
C	Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'aires lymphoïdes atteintes indifférent - Hb < 10 g/dL et/ou plaquettes > 100 G/L

Figure 5 : Classification de Binet(6)

1.4.3 Classification CLL-IPI

L'index pronostique international (IPI) CLL-IPI, définit 4 sous-groupes selon :

- Le stade clinique ;
- L'âge ;
- Le statut mutationnel IgVH ;
- Le taux sérique de b2 microglobuline ;
- La présence d'une délétion del(17p) et/ou d'une altération de TP53.

Paramètre	Score
Présence d'une délétion del(17p) ou d'une altération de TP53	4
Statut IgVH non muté	2
Taux de β 2 microglobuline sérique > 3,5 mg/L	2
Stade Binet B/C ou RAI I-IV	1
Age > 65 ans	1

Stade	Taux de survie globale à 5 ans	IC 95%
Bas (0-2)	93,2%	90,5% - 96%
Intermédiaire (2-3)	79,3%	75,5% - 83,2%
Elevé (4-6)	63,3%	57,9% - 68,8%
Très élevé (7-10)	23,3%	12,5% - 34,1%

Figure 6 : Score pronostic CLL-IPI(30)

1.5 Marqueurs cytogénétiques

Les anomalies cytogénétiques récurrentes observées dans la LLC sont courantes, et impliquent, par ordre croissant de fréquence, les régions chromosomiques 6q, 17p, 12q, 11q et 13q.

Ces anomalies sont isolées ou associées entre elles, et peuvent apparaître tout au long de la maladie. Plus de 80% des patients atteints de LLC présentent une ou plusieurs de ces anomalies. (27) La délétion del(17p), l'altération de TP53 et la délétion del(11q), ont une valeur pronostique défavorable établie, et leur détection est primordiale pour décider quel traitement sera le plus optimal pour le patient. (30,33) Les patients porteurs de la délétion del(11q), de l'altération de TP53 et de la délétion del(17p) ont un plus mauvais pronostic que les patients dont les cellules leucémiques présentent un caryotype normal ou une délétion del(13q) isolée. (34) La del(17p) et

l'altération de TP53 confèrent le plus mauvais pronostic et les survies les plus courtes.
(30)

1.5.1 Del(13q)

Il s'agit de l'anomalie cytogénétique la plus fréquente. Les patients avec une délétion 13q14 isolée ont une meilleure survie globale, et la plus longue médiane d'intervalle sans traitement.(35)

1.5.2 Del(17p) et altération de TP53

90% des patients porteurs d'une del(17p) ont une altération de TP53. (34) Cette délétion est responsable de la perte de la région 17p13, site du gène suppresseur de tumeur TP53. (36) Le gène TP53 code pour une protéine jouant un rôle essentiel en induisant l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire après un dommage de l'ADN. (37) L'incidence de la del(17p) augmente au cours de la maladie, de 5-10% chez les patients naïfs de traitement, jusqu'à 45% chez les patients en rechute ou réfractaires. (38) La recherche de la délétion del(17p) s'effectue par hybridation in situ fluorescente (FISH) en interphase réalisable sur les lymphocytes sanguins. (27) La recherche de l'altération de TP53 s'effectue par séquençage de l'ADN, selon la méthode de Sanger ou par séquençage de nouvelle génération (NGS).(27,39) Il faut également rechercher une altération de TP53 en l'absence de délétion del(17p), car plus de 40% des patients présentant une altération de TP53 n'ont pas de délétion del(17p). (34) Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant. La présence de sous-clones porteurs d'une altération de TP53 est de mauvais pronostic, ces sous-clones sont souvent très minoritaires avant traitement, mais ils peuvent devenir prédominants au cours de l'évolution de la maladie. (39) L'analyse de ces sous-clones minoritaires est réalisée avec la technique du NGS. L'incidence des altérations de TP53 est d'environ 10% en première ligne, 20% en rechute ; et peut atteindre 40-50% chez les patients réfractaires. La recherche de ces altérations est donc incontournable avant tout traitement. (36) La présence de ces altérations est associée à une survie réduite, avec un risque élevé de résistance aux agents alkylants et aux analogues des purines, ainsi à une moins bonne réponse à l'immunochimiothérapie qu'aux thérapies ciblées. (15)(40) La survie sans progression et la survie globale des patients porteurs d'une

délétion del(17p) et de ceux porteurs d'une altération de TP53 sans del(17p) sont similaires. Il est indispensable d'identifier précocement la délétion del(17p) et l'altération de TP53 qui sont des facteurs pronostiques et prédictifs pour déterminer la stratégie thérapeutique des patients. Il est possible que des anomalies génétiques apparaissent au cours de l'évolution de la maladie, les analyses génétiques doivent donc être renouvelées avant chaque nouvelle ligne de traitement. (27)

1.5.3 Del(11q)

La recherche de la délétion del(11q) s'effectue par hybridation in situ fluorescente (FISH) en interphase réalisable sur les lymphocytes sanguins. (27) L'incidence de la del(11q) évolue selon le stade de la maladie et les lignes de traitement : chez les patients naïfs de traitement, elle est d'environ 10% à un stade précoce de la maladie, et de 25% à un stade avancé. (41) La del(11q) est souvent associée à de volumineuses adénopathies, à une progression rapide de la maladie et à une survie globale réduite. (33,37) Il s'agit donc d'un marqueur pronostique d'une LLC à haut risque.

1.5.4 Trisomie 12

Selon les dernières publications, il existerait un lien entre la présence de la trisomie 12 et l'augmentation du pourcentage de lymphocytes atypiques, avec un immunophénotypage atypique. La valeur pronostic en termes de survie de la trisomie 12 serait nulle. (35)

1.5.5 Caryotype complexe

Un caryotype complexe correspond à la présence d'au moins trois anomalies chromosomiques différentes, et est associé à un pronostic très défavorable. En effet, sa présence est liée à une diminution de la survie sans progression et de la survie globale après chimiothérapie ou allogreffe. (29)

1.5.6 Statut mutationnel IgVH

Lors du développement et de la différenciation des lymphocytes B normaux, des remaniements au niveau des gènes des immunoglobulines peuvent survenir, et notamment l'acquisition de mutations somatiques au niveau des gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH). (42) Ces mutations correspondent à un phénomène physiologique survenant au cours de la différenciation des lymphocytes B dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires. (29) Les LLC qui expriment des immunoglobulines non mutées correspondent à la transformation maligne d'une cellule B naïve, n'ayant pas transité par le centre germinatif (pourcentage d'homologie à la séquence germinale la plus proche $\geq 98\%$), alors que les LLC qui expriment des immunoglobulines mutées correspondent à la transformation maligne d'une cellule B mémoire ayant transité par le centre germinatif (pourcentage d'homologie à la séquence germinale la plus proche $< 98\%$). (27,43) La présence ou l'absence de ces mutations est aujourd'hui utilisée comme un des marqueurs pronostiques les plus fiables de la LLC. (43,44) Le statut mutationnel IgVH, est analysé par séquençage de l'ADN, il s'agit d'un paramètre fixe qui ne varie pas au cours de la maladie, il n'est donc pas utile de renouveler cette analyse. (35)

Cinquante pourcent des patients sont diagnostiqués avec un statut IgVH non muté. (6) Ils présentent plus souvent des stades plus avancés de la maladie, une évolution plus agressive, avec des survies sans progression et des survies globales raccourcies sous immunochemiothérapie. (38) Ces patients sont plus à risque d'acquérir des altérations cytogénétiques à haut risque, du fait d'une plus grande instabilité génétique. (6) Cependant, les patients de statut IgVH muté présentent plus fréquemment un stade Binet A et une délétion del(13q), ce qui leur confère un bon pronostic et une bonne réponse à l'immunochemiothérapie. En effet, les patients avec une LLC de stade Binet A et un statut IgVH muté ont une survie médiane supérieure à 20 ans, versus 8 ans pour les patients avec un statut IgVH non muté. (38)

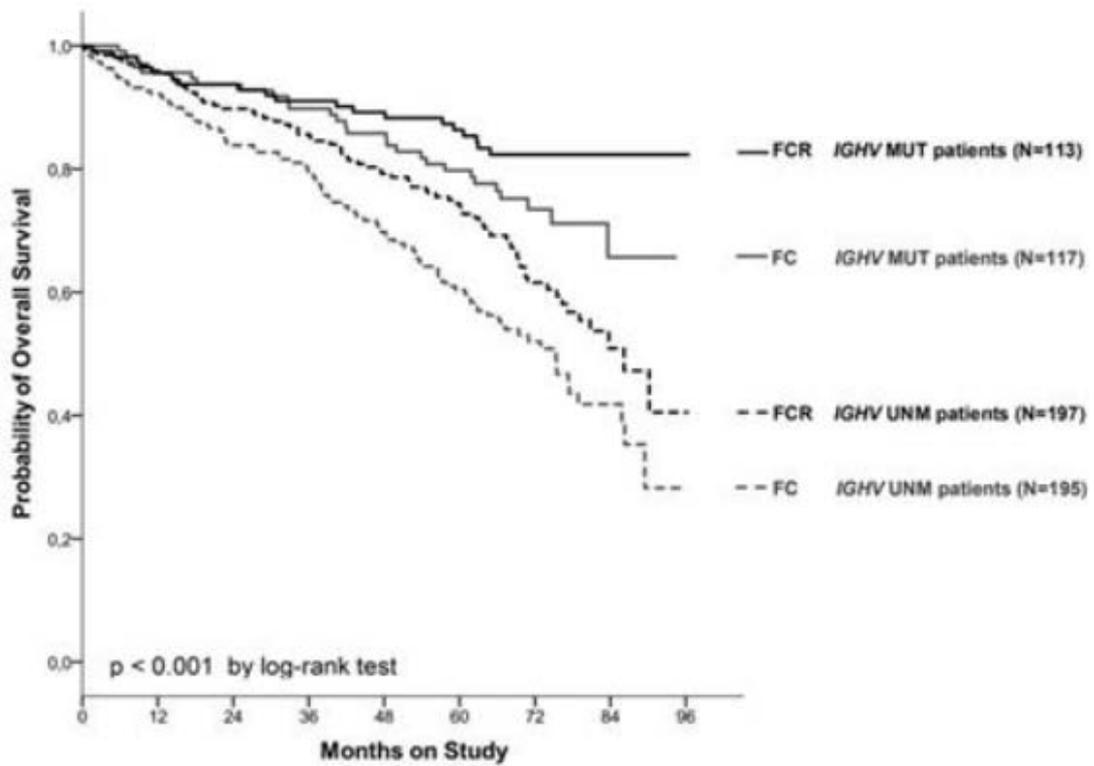
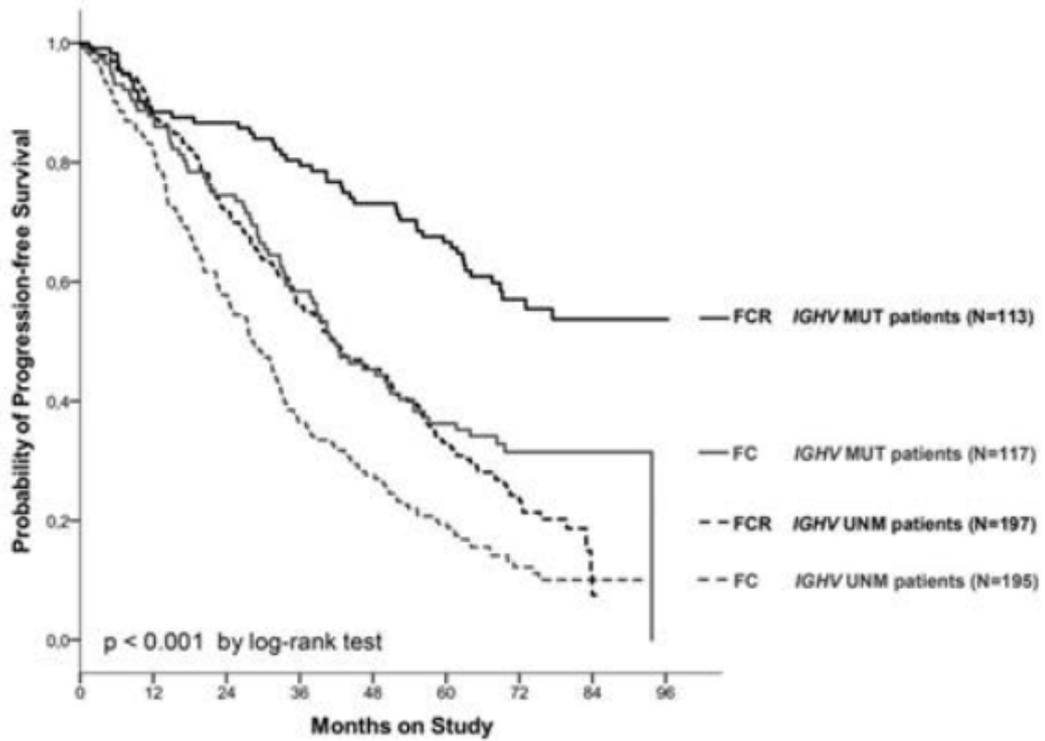


Figure 7 : Courbes de survie sans progression et de survie globale des patients atteints de LLC mutés et non mutés IgVH (32)

1.5.7 Autres anomalies cytogénétiques

Les techniques de séquençage de nouvelle génération ont mis en évidence d'autres anomalies cytogénétiques, récurrentes dans la LLC, telles que les mutations de NOTCH1, SF3B1, BIRC3 et MYD88 qui pourraient avoir une signification pronostique défavorable. La recherche de ces mutations n'est actuellement pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques.(45,46)

A. Mutation NOTCH1

Il s'agit d'une mutation activatrice que l'on trouve chez environ 15% des patients, celle-ci est liée à une survenue accrue de syndromes de Richter.(47)

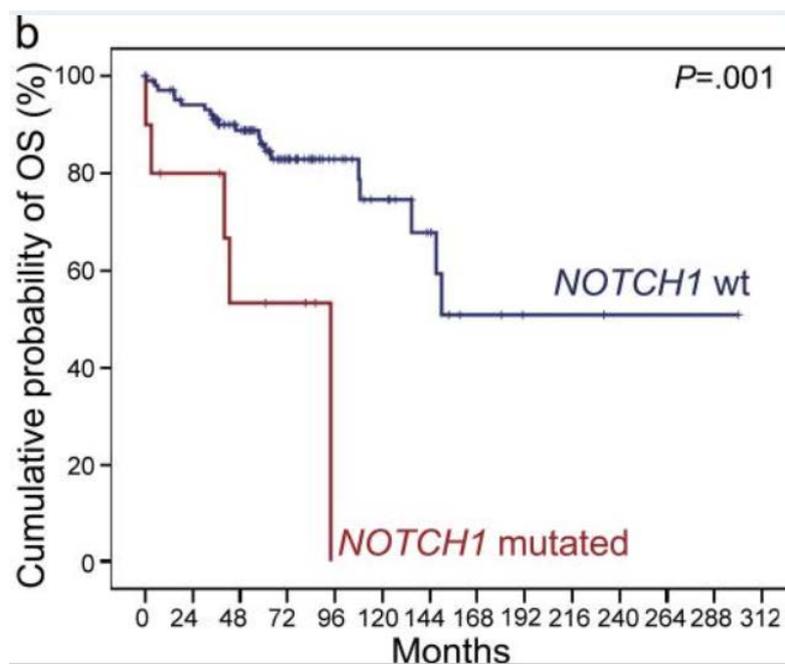


Figure 8 : Survie globale des patients avec ou non une mutation NOTCH1(47)

B. Mutation SF3B1

Il s'agit d'une mutation que l'on trouve chez 10% des patients, celle-ci est liée à des formes agressives et à un pronostic défavorable. (48)

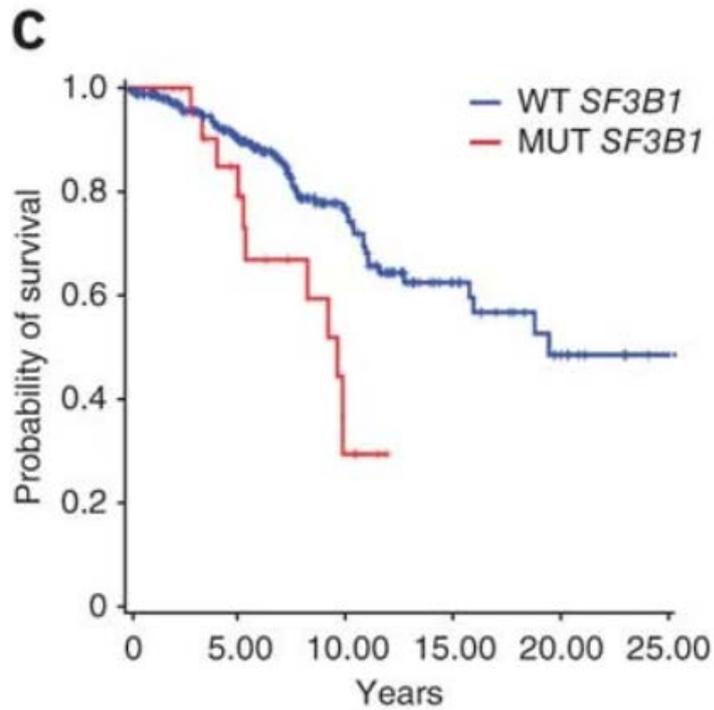


Figure 9 : Probabilité de survie globale des patients avec une mutation ou non *SF3B1*(48)

C. Mutation *BIRC3*

Il s'agit d'une mutation présente chez moins de 5% des patients, celle-ci est liée à un pronostic défavorable et est présente chez 25% des patients réfractaires à la fludarabine.(49)

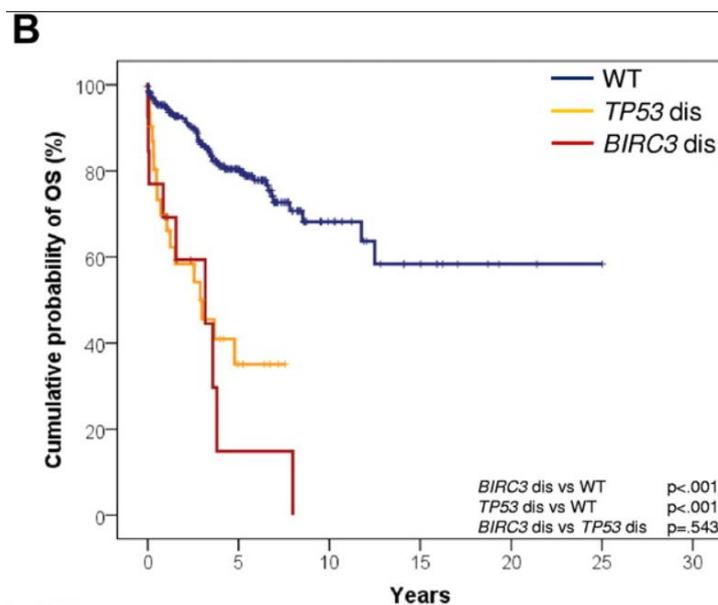


Figure 10 : Probabilité de survie globale des patients avec une mutation ou non *BIRC3*(49)

D. Mutation MYD88

Il s'agit d'une mutation retrouvée chez 4% des patients, celle-ci est liée à la présence d'une délétion 13q, exclusivement au statut mutationnel des IgVH mutées, et à un pronostic favorable.(50)

1.6 Marqueurs sériques

Différents marqueurs sériques, tels que le taux de CD23 soluble, le taux de thymidine kinase, et le taux de β 2-microglobuline sont corrélés à la survie globale ou à la survie sans progression dans la LLC. Le taux de β 2-microglobuline est un facteur pronostique indépendant utilisé dans plusieurs scores. (41)

2. Evaluation des autres facteurs liés aux patients

2.1 Âge

L'âge du patient est un élément important à prendre en compte afin d'établir le pronostic ou pour établir le choix du traitement, en plus d'autres paramètres comme son état général et fonctionnel, ses comorbidités, etc. Lors d'une évaluation complète, 70% à 80% des patients âgés atteints de cancer présentent des altérations de ces paramètres, cela doit orienter vers une prise en charge adéquate et vers une adaptation du traitement.(51)

2.2 Etat général (score ECOG)

L'évaluation de l'état général du patient est une étape indispensable dans le choix thérapeutique. Le statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est le plus largement utilisé oncologie. (52)

0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Limité dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestiques légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant de l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens

Figure 11 : Statut de performance ECOG(53)

Chez le patient âgé, l'index ECOG est corrélé à d'autres outils d'évaluation comme l'échelle CGA (Comprehensive Geriatric Assessment).(53)

La prévalence des dysfonctions gériatriques est élevée chez les sujets âgés présentant une hémopathie maligne, également chez les patients ayant un bon statut de performance.(54)

2.3 Comorbidités (score CIRS et score de Charlson)

L'évaluation du nombre et de la sévérité des comorbidités est une étape fondamentale. Ces comorbidités sont d'ordre cardiovasculaires, hématologiques, respiratoires, gastro- intestinales ou neurologiques. (52)

Une étude réalisée à la Mayo clinic auprès de 373 patients LLC non sélectionnés a montré que :

- 89% des patients présentent au moins 1 comorbidité au diagnostic
- 46% présentent au moins 1 comorbidité majeure de type coronaropathie, pathologie vasculaire périphérique, diabète, BPCO. (52)

Les comorbidités ont généralement une influence majeure sur la survie et augmentent le risque de complication des traitements. (55)

Le choix du traitement est donc à adapter en fonction du profil du patient. Les comorbidités doivent être analysées indépendamment du statut fonctionnel du patient à l'aide de différents outils tels que :

- Le score CIRS (Cumulative Index Rating Scale) : permet de mesurer la déficience physique dans 6 zones corporelles et 13 organes grâce à l'échelle de gravité de 5 points. (56)
- Le score de Charlson : permet d'obtenir un score total basé sur la présence et la sévérité de 30 comorbidités.(55)

Score CIRS (56) :

L'évaluation est réalisée de la manière suivante :	
0 = Absent	Absence de lésion de l'organe et/ou de l'appareil
1 = Léger	L'anomalie ne retentit pas avec l'activité normale ; un traitement n'est pas prescrit ; le pronostic est bon (exemples : lésions dermatologiques, hernie, hémorroïdes...)
2 = Modéré	L'anomalie retentit sur l'activité normale ; un traitement est nécessaire ; le pronostic est bon (exemples : lithiase urinaire, diabète, fracture...)
3 = Sévère	La pathologie entraîne une gêne dans la vie quotidienne ; un traitement est nécessaire de manière rapide ; le pronostic peut être engagé (exemples : cancer, emphysème pulmonaire, insuffisance cardiaque...)
4 = Très sévère	La pathologie met en jeu le pronostic vital ; un traitement en urgence est indispensable ou n'est pas disponible (exemples : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive, embolie pulmonaire)
A	Cardiaque
B	Hypertension artérielle (le score se fonde sur la sévérité, le retentissement sur les organes cibles est coté séparément)
C	Vasculaire
D	Hématologie (sang, cellules sanguines, moelle sanguine, rate, ganglions)
E	Appareil respiratoire (sous le larynx)

F	Tête et cou (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)
G	Appareil digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies bilio-pancréatiques)
H	Appareil digestif bas (intestins, hernies)
I	Hépatique
J	Rénale
K	Appareil uro-génital (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)
L	Dermatologique et ostéo-articulaire (muscles, os, peau)
M	Neurologique (cerveau, moelle épinière, nerfs, hors démence)
N	Endocrino-métabolique (diabète, infections diffuses, intoxication)
O	Psychiatrique/comportemental (démence, dépression, anxiété, agitation, psychose)

Figure 12 : Score CIRS (37)

La stratégie thérapeutique est établie selon le score CIRS, le statut performance ECOG et la clairance de la créatinine (CICr) (57,58)

Patient "FIT" "GO - GO"	Patient "UNFIT" "SLOW - Go »	Patient "FRAGILE" "NO - GO"
Ensemble les critères suivants :	un des critères suivants :	Ensemble des critères suivants :
1. ECOG 0-2 2. CIRS ≤ 6 et CICr ≥ 70 ml/mn	1. ECOG 3-4 2. CIRS > 6 ou CICr < 70 mL/mn	1. ECOG 3-4 2. CIRS > 6 et CICr < 70 mL/mn
- Totalement autonome - Pas de comorbidités - Espérance de vie normale	- Comorbidités - Défaillance d'organe - Statut de performance altéré	- Handicap sévère - Nombreuses comorbidités - Espérance de vie réduite
⇒ traitement intensif	⇒ approche moins intensive	➔ traitement palliatif

Figure 13 : Stratégie thérapeutique selon le score CIRS, le statut performance ECOG et la clairance de la créatinine (CICr) (57,58)

Score de comorbidité de Charlson : (55)

Index de comorbidité		
Détermination des pathologies concomitantes	Oui	
Infarctus du myocarde	1	
Insuffisance cardiaque congestive	1	
Maladie vasculaire périphérique	1	
Maladie cérébro-vasculaire	1	
Démence	1	
Maladie pulmonaire chronique	1	
Problèmes articulaires (rhumatisme)	1	
Maladie ulcéreuse	1	
Prépatopathie d'importance faible	1	
Diabète	1	
Hémiplégie	2	
Insuffisance rénale modérée à sévère	2	
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2	
Tumeurs	2	
Leucémie	2	
Lymphome	2	
Hépatopathie moyenne ou sévère	3	
Métastases	6	
SIDA	6	
Score total	0 à 37	
Evaluation	≥ 3 points : risque élevé d'une évolution défavorable	
Interprétation	Score :	Mortalité à un an :
	0	12%
	1-2	26%
	3-4	52%
	≥5	85%

Figure 14 : Score de comorbidité de Charlson : (36)

2.4 Environnement du patient

L'évaluation de l'environnement du patient est multifactorielle. Il est important de prendre en compte des facteurs suivants : l'évaluation des capacités fonctionnelles, du statut cognitif, de l'activité sociale, du contexte économique, de l'état nutritionnel et des symptômes gériatriques.(58,59) Cette évaluation chez les patients âgés atteints de LLC est primordiale également chez ceux dont le statut de performance est positif, en raison de la valeur prédictive en termes de mortalité et de toxicité des traitements.(59,60) En effet, l'environnement du patient comme les éléments logistiques (possibilité ou non pour le patient peut se rendre à l'hôpital pour recevoir son traitement ou ses visites de suivi, les conditions de vie du patient, etc.) peut avoir un impact sur les résultats du traitement et par conséquent sur le choix du traitement. En termes d'efficacité et de qualité de vie, l'observance des traitements est donc fondamentale pour l'obtention de résultats optimaux pour le patient.(61)

2.5 Interactions médicamenteuses

L'analyse des traitements concomitants, des potentielles interactions médicamenteuses et de l'impact de la polymédication sur l'observance sont importants dans la prise en charge des patients. La polymédication concerne 20 à 60% des patients âgés hospitalisés et est associée à un risque augmenté de mésusage des traitements. La polymédication peut être le résultat de prescriptions en cascade, et d'un défaut d'identification qu'un nouvel événement médical pouvant être en rapport avec un effet indésirable d'un médicament. (62)

Dans le but de cadrer au mieux les interactions médicamenteuses, la mise en place de la conciliation médicamenteuse est aujourd'hui une véritable opportunité. Elle a pour objectifs de prévenir et corriger les erreurs médicamenteuses en prenant en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris par le patient. Cette initiative repose sur le partage d'informations et la coordination pluriprofessionnelle. Cela permet de garantir la transmission d'informations exhaustives sur les traitements du patient, entre professionnels de santé aux différentes étapes du parcours de soin telles que l'admission, la sortie et les transferts. (44)

2.6 Fonction rénale

Afin d'évaluer la capacité des patients à recevoir des traitements myélosuppresseurs et immunosuppresseurs pouvant avoir un impact sur le rein, la fonction rénale est analysée.(32) L'analyse de la fonction rénale est réalisée à travers l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire, à partir d'un marqueur endogène ; ou à partir d'un marqueur exogène : la créatinine sérique, selon les équations suivantes (44) :

- Equation de Cockcroft et Gault : estimation de la clairance de la créatinine : elle n'est plus utilisée aujourd'hui (64) ;
- Equation MDRD (Modification of diet in renal disease) : 38% des sujets âgés de plus de 70 ans ont un DFG estimé < 60 mL/mn (52) ;
- Equation CDK EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) : pour des Débits de Filtration Glomérulaire > 60 mL/min/1,73 m², l'équation CDK-EPI présente des résultats globalement moins biaisés et une précision au moins équivalente à l'équation MDRD. Pour des Débits de Filtration Glomérulaires < 60 mL/min/1,73 m², les équations MDRD et CKD-EPI présentent des résultats comparables.

Une analyse rétrospective réalisée en fonction des classes d'âge auprès de 949 patients avec un diagnostic de LLC présente ci-dessous les Débits de Filtration Glomérulaire médians estimés selon la formule MDRD (46) :

Age	DFG
< 59 ans	79 mL/mn
60 à 69 ans	77 mL/mn
70 à 79 ans	69 mL/mn
≥ 80 ans	64 mL/mn

L'atteinte de la fonction rénale est courante chez les personnes de plus de 70 ans puisque 38 % d'entre elles ont un DFG estimé < 60mL/mn selon la formule MDRD.(6)

2.7 Antécédents infectieux ou sérologies positives

La LLC et les traitements de la LLC peuvent être à l'origine d'une immunosuppression, induisant des complications infectieuses. Cette immunosuppression pourrait être la cause de 30 à 50% des décès. (55)

Les patients particulièrement à risque sont :

- Les patients séropositifs traités par antirétroviraux, ils doivent donc être surveillés en raison de la possibilité d'une immunosuppression et d'une myélotoxicité supplémentaires. (20)
- Les patients porteurs du virus de l'hépatite B (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC) : risque de réactivation virale sous traitement due à l'effet immunosuppresseur et myélosuppresseur de la chimiothérapie. (34)

IV. Les traitements conventionnels de la Leucémie Lymphoïde Chronique

1. Critères décisionnels d'instauration de traitement

Les critères de stratégie décisionnels pour l'instauration d'un traitement en cas d'une LLC sont présentés sur la figure 14 ci-dessous. En effet, les indications thérapeutiques sont déterminées en fonction du stade de la classification de Binet, de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie. Pour les patients ne nécessitant pas d'instauration de traitement, une surveillance est réalisée afin de détecter une éventuelle progression de la maladie. Il est important de noter que plus de la moitié des patients diagnostiqués au stade A ne seront pas évolutifs et ne seront donc pas traités par la suite.(26)

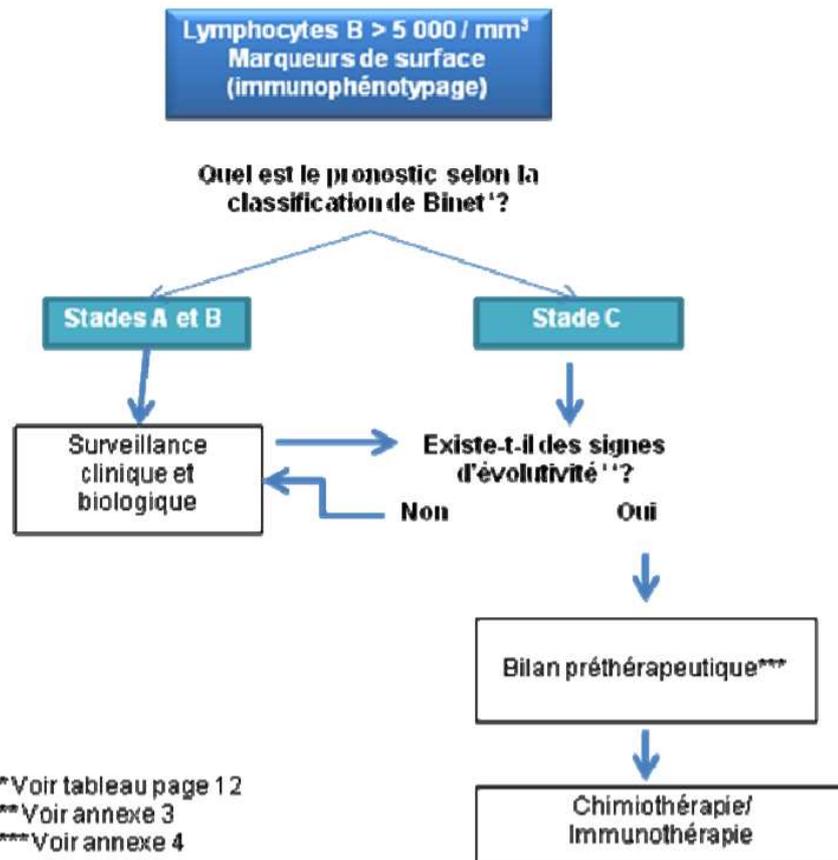


Figure 15 : Arborescence de la stratégie décisionnelle de traiter les patients atteints de LLC(26)

2. L'immunochimiothérapie

2.1 Fludarabine

La fludarabine appartient à la classe des analogues de la purine. Elle se présente sous forme de solution à diluer pour injectable ou pour perfusion. (65)

La fludarabine agit par le phosphate de fludarabine qui est déphosphorylé en 2F-ara-A. Le 2F-ara-A est ensuite incorporé dans la cellule, et subit une phosphorylation intracellulaire par la désoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2F-ara-ATP. Ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase α/δ et ϵ , l'ADN primase et l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines. Ainsi, les effets du mécanisme d'action de la 2F-ara-ATP sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent alors à l'inhibition de la prolifération cellulaire. De plus, des études in vitro ont démontré que l'exposition de

lymphocytes de LLC au 2F-ara-A déclenche une fragmentation importante de l'ADN et une mort cellulaire caractéristique de l'apoptose.(65)

La fludarabine est indiquée pour le traitement de première ligne des patients atteints de LLC en stade avancé de la maladie, au stade C de Binet ou au stade A/B de Binet lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou en progression de la maladie.(65)

La posologie est de 25 mg de phosphate de fludarabine/m² de surface corporelle, une fois par jour en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours, par voie intraveineuse.(65)

Il est contre-indiqué d'utiliser la fludarabine en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min,
- Anémie hémolytique décompensée,
- Grossesse et allaitement.(65)

2.2 Les agents alkylants

2.2.1 Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide appartient à la classe des agents alkylants. Il se présente sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion.(66)

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Cela entraîne des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts alcoyles intrabrinés ou interbrinés, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. (66)

Le cyclophosphamide est indiqué en association à la fludarabine et au rituximab pour le traitement de première ligne des patients atteints de LLC en stade avancé de la maladie, au stade C de Binet ou au stade A/B de Binet lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou en progression de la maladie.(66)

La posologie et durée du traitement dépendent de l'indication thérapeutique, des caractéristiques du traitement d'association, de l'état de santé général du patient et des résultats des analyses biologiques :

- Traitement à faible dose continu ou intermittent : 3 à 6 mg/kg de poids corporel (= 120 à 240 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse,
- Traitement intermittent : 10 à 15 mg/kg de poids corporel (= 400 à 600 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse, avec des intervalles sans traitement de 2 à 5 jours,
- Traitement intermittent à haute dose : 20 à 40 mg/kg de poids corporel (= 800 à 1 600 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse, avec des intervalles sans traitement de 21 à 28 jours.(66)

Il est contre-indiqué d'utiliser le cyclophosphamide en cas de :

- hypersensibilité au cyclophosphamide, à l'un de ses métabolites ou à l'un des excipients,
- infections aiguës,
- aplasie ou dépression médullaire avant le traitement,
- infection des voies urinaires,
- toxicité urothéliale aiguë due à une chimiothérapie cytotoxique ou une radiothérapie,
- obstruction de l'écoulement urinaire,
- allaitement.(66)

2.2.2 Chlorambucil

Le chlorambucil appartient à la classe des agents alkylants. Il se présente sous forme de gélule.(67)

Le chlorambucil agit en induisant une interférence avec la réplication de l'ADN, ainsi qu'une apoptose cellulaire via l'accumulation de p53 cytosolique et l'activation consécutive d'un promoteur de l'apoptose (Bax). Le chlorambucil est un immunodépresseur déprimant sélectivement la lignée lymphoïde.(67)

Le chlorambucil est indiqué dans la LLC en association avec l'obinutuzumab lorsque le patient a développé des symptômes ou présente des signes d'altération

fonctionnelle de la moelle osseuse (mais pas d'insuffisance médullaire), reflétée par les examens du sang périphérique. (67)

La posologie est de 0,15 mg/kg/jour jusqu'à diminution du nombre total de leucocytes à 10 000 par microlitre. Quatre semaines après la fin de la première cure, le traitement peut être repris à la posologie de 0,1 mg/kg/jour.(67)

Il est contre-indiqué d'utiliser le chlorambucil en cas de :

- Hypersensibilité au chlorambucil ou à l'un des excipients,
- Grossesse ou allaitement,
- Vaccins vivants atténués, pendant le traitement et pendant 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie,
- En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).(67)

2.2.3 Bendamustine

La bendamustine appartient à la classe des agents alkylants. Elle se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion.(68)

La bendamustine agit à travers son action antinéoplasique et cytocide basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin ou double brin. Les fonctions de matrice de l'ADN, sa synthèse et sa réparation sont ainsi rendues déficientes.(68)

La bendamustine est indiquée pour le traitement de première ligne de la LLC (stade Binet B ou C) des patients chez qui une immunochimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.(68)

La posologie est de 100 mg/m² de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2; toutes les 4 semaines jusqu'à 6 fois.(68)

Il est contre-indiqué d'utiliser la bendamustine en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Allaitement,
- insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique > 3,0 mg/dl),

- ictère,
- myélosuppression sévère et anomalie importante de la numération formule sanguine (le taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement $< 3\ 000/\mu\text{l}$ ou $< 75\ 000/\mu\text{l}$),
- intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement,
- infections, notamment en cas de leucopénie,
- vaccination contre la fièvre jaune.(68)

2.3 Les anticorps monoclonaux

Le rituximab et l'obinutuzumab sont des anticorps monoclonaux anti-CD20 utilisés en association avec les chimiothérapies.

2.3.1 Rituximab

Le rituximab se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion.(69)

Le rituximab agit en se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens. Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc γ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose.(69)

Le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.(69)

La posologie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés à J0 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² de surface corporelle administrés à J1 de chaque cycle 5 suivant, pour un total de 6 cycles. La chimiothérapie doit être administrée après la perfusion de rituximab.(69)

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes > 25 x 10⁹ /l, une prémédication par 100 mg de prednisone/prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion du rituximab, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité. (69)

Il est contre-indiqué d'utiliser le rituximab en cas de :

- Hypersensibilité connue à la substance active ou aux protéines d'origine murine, ou à l'un des autres excipients,
- Infections sévères, évolutives,
- Patients ayant un déficit immunitaire sévère.(69)

2.3.2 Obinutuzumab (Gazyvaro®)

L'obinutuzumab se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion.(70)

L'obinutuzumab agit en ciblant spécifiquement la boucle extracellulaire de l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, malins et non malins, mais absent de la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes normaux et des autres tissus normaux. La glyco-ingénierie du fragment Fc de l'obinutuzumab se traduit par une affinité plus élevée pour les récepteurs FcγRIII à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes, par rapport aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie. L'obinutuzumab induit une mort cellulaire directe et intervient dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et dans la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) par le recrutement de cellules immunitaires

effectrices présentant les récepteurs FcγRIII. De plus, in vivo l'obinutuzumab intervient dans une faible mesure dans la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Comparativement aux anticorps de type I à dose équivalente, l'obinutuzumab, anticorps de type II, entraîne une induction plus prononcée de la mort cellulaire directe et une induction concomitante moins prononcée de la CDC. L'obinutuzumab, anticorps modifié par glyco-ingénierie, est caractérisé par une ADCP et une ADCC renforcées comparativement aux anticorps non modifiés par glyco-ingénierie à dose équivalente. L'obinutuzumab entraîne une déplétion en lymphocytes B et une efficacité antitumorale très marquées.(70)

L'obinutuzumab est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.(70)

La posologie est définie de la manière suivante en 6 cycles de 28 jours chacun :

- Cycle 1 : la dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2 (ou J1 suite), et à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours. Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de modification de la vitesse de perfusion ou d'interruption de la perfusion au cours de l'administration des 100 premiers mg, la seconde poche doit être administrée le lendemain.
- Cycles 2 à 6 : la dose recommandée de Gazyvaro en association au chlorambucil est de 1 000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement.(70)

Les patients ayant une masse tumorale importante et/ou un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9 /l$) et/ou une insuffisance rénale (ClCr < 70 ml/min) sont considérés à risque de syndrome 3 de lyse tumorale et doivent recevoir un traitement prophylactique. Le traitement prophylactique consiste en une hydratation

appropriée et en l'administration d'uricostatiques, ou d'une alternative thérapeutique appropriée telle qu'une urate oxydase, démarrant 12 à 24 heures avant le début de la perfusion de l'obinutuzumab. Les patients doivent continuer à recevoir un traitement prophylactique de façon répétée avant chaque perfusion ultérieure, si cela est jugé approprié. Une prémédication par corticoïdes est obligatoire pour les patients atteints de LLC. Une hypotension, l'un des symptômes de réactions liées à la perfusion, peut se produire au cours des perfusions intraveineuse de obinutuzumab. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de obinutuzumab, ainsi que pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration.(70)

Il est contre-indiqué d'utiliser l'obinutuzumab en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.(70)

3. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique peut être envisagée chez les patients avec une LLC de mauvais pronostic et/ou après échec d'une ou plusieurs lignes de traitements reconnus comme actifs. Cette thérapie concerne une minorité de patients, répondant à des critères bien définis, et sous conditions d'âge et de disponibilité d'un donneur histocompatible familial ou non.(26)

4. Les thérapies ciblées

4.1 *Ibrutinib (Imbruvica®)*

Cette partie est développée dans la Partie II. IMBRUVICA® ibrutinib.

4.2 *Idélalisib (Zydelig®)*

L'idélalisib appartient à la classe des inhibiteurs de protéines kinases. Il se présente sous forme de comprimé pelliculé. (71)

L'idélalisib agit en inhibant la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ), qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de

multipl es voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib est un inhibiteur sélectif de la fixation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) sur le domaine catalytique de la PI3K δ , ce qui entraîne une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol, un messenger secondaire lipidique essentiel, et empêche la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B). L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Grâce à l'inhibition de la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 via respectivement les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, l'idelalisib inhibe la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. (71)

L'idélalisib est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.(71)

La posologie est de 150 mg d'idelalisib, deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.(71)

Il est contre-indiqué d'utiliser l'idélalisib en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.(71)

4.3 *Venetoclax (Venclyxto®)*

Le vénétoclax appartient à la classe des inhibiteurs des protéines BCL-2. Il se présente sous forme de comprimé pelliculé.(72)

Le vénétoclax agit en inhibant sélectivement la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2). Une surexpression de BCL-2 a été mise en évidence dans les cellules leucémiques où elle agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax se lie directement au sillon de liaison du domaine BH3 de BCL-2, en déplaçant les protéines pro-apoptotiques contenant le motif BH3 telles que BIM, pour initier la perméabilisation de la membrane

mitochondriale externe (MOMP, mitochondrial outer membrane permeabilization), l'activation des caspases et l'apoptose. (72)

Le vénétoclax est indiqué :

- en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités,
- en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur,
- en monothérapie pour le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B,
- en monothérapie pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.(72)

La posologie est de La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement (20mg, 50mg, 100mg, 200mg, 400mg) sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg.(72)

Il est contre-indiqué d'utiliser le vénétoclax en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose,

Administration concomitante avec des préparations à base de millepertuis.(72)

Partie II : IMBRUVICA®, ibrutinib

I. Généralités

L'ibrutinib est un médicament commercialisé par le laboratoire Janssen Cilag sous le nom commercial de Imbruvica®. Il s'agit du premier inhibiteur de la protéine Bruton Tyrosine Kinase (BTK) administré par voie orale en une prise par jour. Ibrutinib a obtenu son autorisation de mise sur le marché centralisée en 2014. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang, il est délivré uniquement en pharmacie de ville. (73)

1. Composition et forme pharmaceutique

L'ibrutinib se présente sous forme de gélule blanche, opaque, d'une longueur de 22 mm, portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire.(73) Chaque gélule contient 140mg d'ibrutinib, et les excipients suivants :

- Contenu de la gélule : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium (E487),
- Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171),
- Encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520).(73)

2. Indications thérapeutiques

L'ibrutinib est à ce jour indiqué :

- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire,
- en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités,

- en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur,
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée,
- en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW.(73)

3. Stratégies de prise en charge

L'ibrutinib en monothérapie est un traitement de 1ère ligne de la LLC :

- chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités les rendant inéligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose, en l'absence d'anomalies génétiques (délétion 17p et mutation TP53),
- en cas de délétion 17p ou de mutation TP53, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.(74)

L'ibrutinib n'a pas de place dans la prise en charge des patients éligibles à la fludarabine. L'ibrutinib en association à l'obinutuzumab n'a pas de place dans le traitement de la LLC en 1ère ligne.(74)

L'ibrutinib en monothérapie, est une option thérapeutique préférentielle au temsirolimus dans la prise en charge des patients ayant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. Les données disponibles ne permettent pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe de cellules souches hématopoïétiques après traitement par ibrutinib.(75)

L'ibrutinib en association au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.(76)

4. Indications ouvrant droit au remboursement par l'Assurance Maladie

Les indications ouvrant droit au remboursement par l'Assurance Maladie sont les suivantes :

- En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée,
- Pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire,
- En monothérapie, pour le traitement en deuxième ligne ou plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.(77)

II – Bon usage du médicament

1. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée pour le traitement du LCM est de 560 mg une fois par jour et la posologie recommandée pour le traitement de la LLC et de la MW, soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. L'ibrutinib est administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. (73)

2. Interactions médicamenteuses

L'ibrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec ibrutinib peut mener à une augmentation de l'exposition à l'ibrutinib et, ainsi, à un risque plus élevé de toxicité. L'utilisation concomitante d'inducteurs du

CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à ibrutinib et ainsi, à un risque de manque d'efficacité. (73)

L'utilisation concomitante d'anticoagulant ou de tout médicament inhibant la fonction plaquettaire avec ibrutinib augmente le risque de saignement majeur. Un risque plus élevé de saignement majeur a été observé avec l'utilisation d'anticoagulant qu'avec celle d'agent antiplaquettaire. La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à ibrutinib.(73)

3. Contre-indications

L'ibrutinib est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ainsi qu'en cas d'utilisation de préparations contenant du millepertuis.(73)

II – Propriétés pharmacologiques

1. Propriétés pharmacodynamiques

1.1 Mécanisme d'action

L'ibrutinib est une petite molécule, puissante, inhibitrice de la protéine tyrosine kinase de Bruton (BTK).



Figure 16 : Structure chimique de l'ibrutinib

La molécule forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition prolongée de l'activité enzymatique de la BTK.(73)

La BTK est une protéine kinase membre de la famille des Tec kinases, impliquée dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR), des récepteurs Toll-Like (TLR), des récepteurs des chimiokines (par exemple, CXCR4) et des récepteurs Fcγ comme indiquées sur la figure ci-dessous (78)

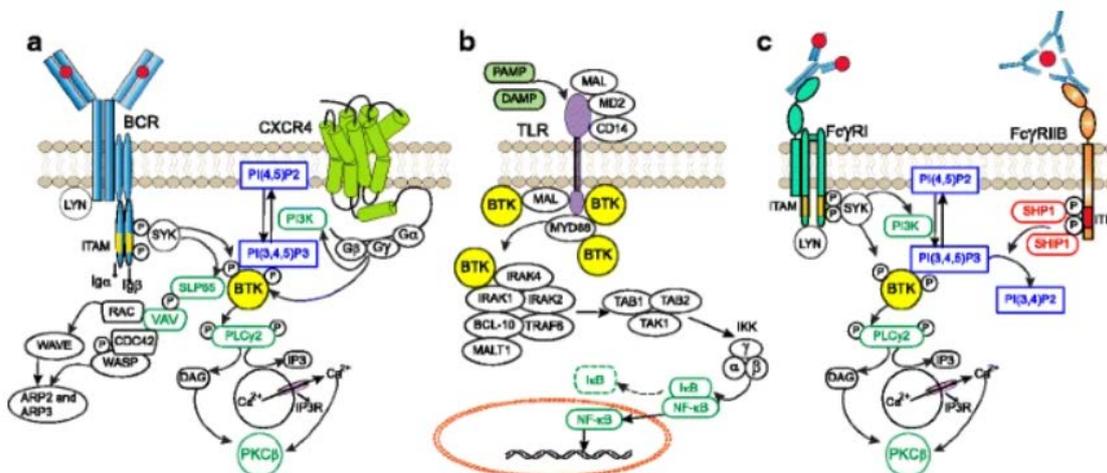


Figure 17 : Implication de BTK dans les signalisations du clone leucémique(78)

Le rôle essentiel de la BTK dans la signalisation via les récepteurs de surface des cellules B résulte en une activation des voies nécessaires à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B.(78) Les études précliniques ont montré qu'ibrutinib inhibe efficacement la prolifération et la survie *in vivo* des cellules B malignes(79) , et également la migration cellulaire et l'adhésion au substrat *in vitro*. (80,81). Une rapide redistribution des cellules leucémiques situées dans les ganglions lymphatiques vers le sang périphérique est observée, cela provoque une diminution rapide des adénopathies et une augmentation de la lymphocytose. (82)

1.2 Hyperlymphocytose

Après l'instauration du traitement par ibrutinib, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes (une augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'état initial et une numération $> 5\,000/\text{mm}^3$), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, peuvent

survenir. Cette lymphocytose est un effet pharmacodynamique et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques. La lymphocytose survient généralement pendant le premier mois de traitement par ibrutinib et se résout habituellement dans un délai médian de 8,0 semaines chez les patients atteints d'un LCM et de 14 semaines chez les patients atteints d'une LLC. Une augmentation importante du nombre de lymphocytes circulants peut aussi être observée chez certains patients.(73)

2. Propriétés pharmacocinétiques

2.1 Absorption

Ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un T_{max} médian de 1 à 2 heures, la biodisponibilité absolue à jeun est de 2,9 % (IC à 90 % = 2,1 – 3,9) et double lorsque la prise est associée à un repas. L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. (73)

2.2 Distribution

L'ibrutinib se lie fortement aux protéines plasmatiques de manière réversible (97,3 %), et le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 10 000 litres. (73)

2.3 Biotransformation

Ibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 pour produire un métabolite dihydrodiol ayant une action inhibitrice sur la BTK environ 15 fois plus faible que celle d'ibrutinib. L'implication du CYP2D6 dans le métabolisme d'ibrutinib est minime. (73)

2.4 Élimination

La demi-vie d'ibrutinib est de 4 à 13 heures et la molécule est éliminée en grande partie dans les fèces (80%). (73)

3. Efficacité et sécurité clinique

3.1 Suivi à long terme chez les patients LLC naïfs et en rechute/réfractaire (R/R) traités par ibrutinib en monothérapie

L'objectif de l'étude de phase II PCYC 1102 / 1103 est d'évaluer l'efficacité, la durée de rémission et la tolérance d'ibrutinib à long terme chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire ou en première ligne de traitement. Il s'agit d'une étude de phase II, ouverte, non randomisée, incluant 132 patients présentant une LLC ou un lymphome lymphocytaire (LL) dont 101 patients en rechute ou réfractaire et 31 patients naïfs de traitement recevant 420mg ou 840mg d'ibrutinib 1 fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. (83)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 68 ans,
- 27% de délétion 17p,
- 27% de délétion 11q,
- IGVH non mutée,
- En médiane, 4 lignes de traitement antérieur chez patients R/R.(84)

Cette étude avec un suivi à long terme de 6 ans montre qu'ibrutinib entraîne une réponse durable même chez les patients présentant un profil cytogénétique défavorable et est bien toléré dans le traitement au long cours des patients LLC. Effectivement, à 6 ans de suivi, la médiane de PFS est non atteinte chez les patients naïfs de traitement et de 51 mois chez les patients en rechute ou réfractaires. Le taux de rémission complète est de 32% chez les patients naïfs et de 10% chez les patients en R/R. Une diminution des effets indésirables de grade >3 est observée avec le temps, excepté pour l'HTA. Après ces 6 ans de suivi, 55% des patients naïfs et 21% des patients R/R sont toujours traités par ibrutinib. (85)

3.2 Analyse finale de l'étude RESONATE : suivi à 6 ans de l'efficacité et de la tolérance d'ibrutinib chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire

L'objectif de l'étude de phase III RESONATE est de comparer l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib versus ofatumumab chez des patients atteints de LLC ou de LL en rechute ou réfractaire. Il s'agit d'une étude de phase III internationale, ouverte, multicentrique, randomisée incluant 391 patients.(86)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 67 ans,
- Dans le bras ibrutinib, 53% des patients ont reçu > 3 lignes de traitement antérieurs, 43% ont reçu de la bendamustine, 45% sont résistants aux analogues de purine,
- La majorité des patients avaient une maladie avancée,
- 50% délétion del17p/mutation TP53,
- 24% délétion 11q,
- 47% IgVH non mutée.(86–88)
-

Après un suivi de 6 ans, le traitement prolongé avec l'ibrutinib montre une efficacité supérieure à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC/LL en rechute/réfractaire, avec une efficacité similaire chez les patients à haut risque cytogénétique ainsi que de faibles taux d'arrêt de traitement liés aux évènements indésirables, et aucun nouveau signal lié au traitement à long terme.(88)

En effet, la médiane de PFS d'ibrutinib est de 44,1 mois versus 8,1 mois pour le bras ofatumumab. Dans le bras ibrutinib, la médiane de PFS n'a pas été atteinte pour les patients ayant reçu un traitement précédant. (88)

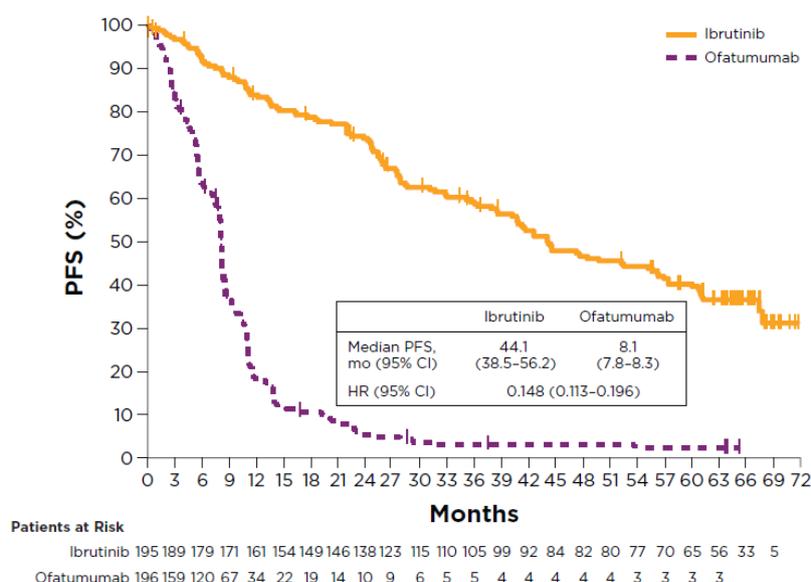


Figure 18 : Taux de PFS à 6 ans de suivi dans l'étude RESONATE(88)

Au sein de la population des patients à haut risque génomique (del17p, TP53, del11q ou IgVH non muté), les médianes de PFS sont similaires à celle de la population générale observée avec 44,1 mois pour ibrutinib versus 8,0 mois pour ofatumumab.(88)

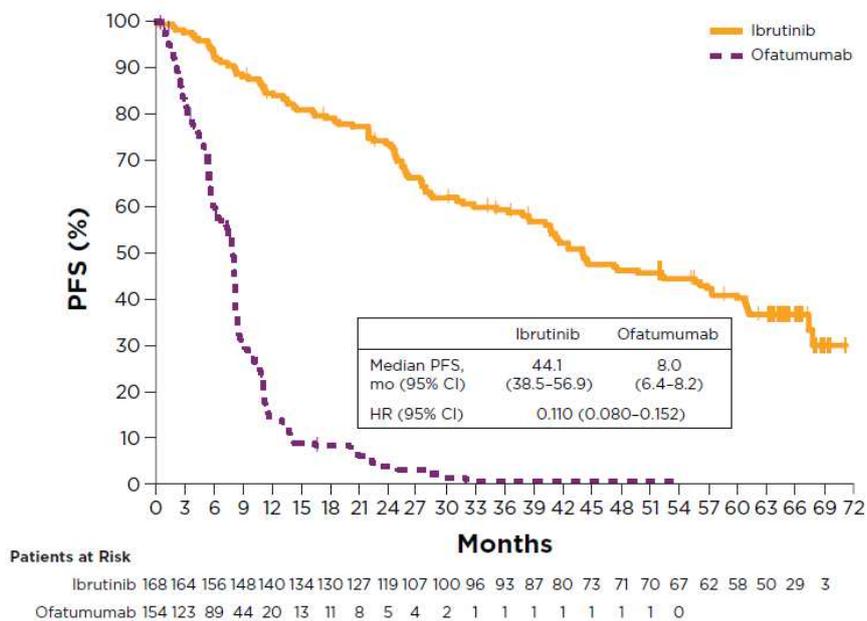


Figure 19: Taux de PFS à 6 ans de suivi chez patients à haut risque génomique dans l'étude RESONATE(88)

A l'analyse finale les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquemment rencontrés sont cohérents avec ceux rencontrés dans les précédentes analyses et diminuent dans le temps. 41% des patients ont reçu plus de 4 ans d'ibrutinib et à l'analyse finale, 22% des patients étaient toujours sous traitement et seulement 16% des patients ont arrêté ibrutinib à cause d'effets indésirables.(86–88)

3.3 Analyse finale de l'étude HELIOS : suivi à 5 ans de l'efficacité et de la tolérance d'ibrutinib en association avec bendamustine et rituximab chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire

L'objectif de l'étude de phase III HELIOS est de comparer l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib associé à la bendamustine versus placebo + bendamustine + rituximab chez des patients atteints de LLC ou LL en R/R. Il s'agit d'une étude phase III internationale, multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo incluant 578 patients.(89)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 64 ans pour le bras ibrutinib + BR et de 63 ans pour le bras placebo + BR,
- Les patients ont reçu une médiane de 2 lignes antérieures,
- 30,1% del11q dans bras ibrutinib + BR,
- 22,5% del11q dans bras placebo + BR.(89–91)

Aucun patient del17p n'était inclus dans cette étude.(89–91)

Après un suivi de 5 ans, le traitement par ibrutinib + BR a permis d'obtenir des résultats durables, avec une médiane de PFS significativement plus longue et un taux de réponse globale plus élevé comparé au placebo + BR. L'analyse finale à 5 ans confirme une amélioration significative de l'OS pour ibrutinib malgré un cross over de 183 patients du bras placebo + BR vers le bras I + BR. Le profil de tolérance d'ibrutinib reste cohérent par rapport à celui déjà connu.(90)

En effet, la médiane de PFS d'ibrutinib + BR est de 65,1 mois versus 14,3 mois pour le placebo + BR.(90)

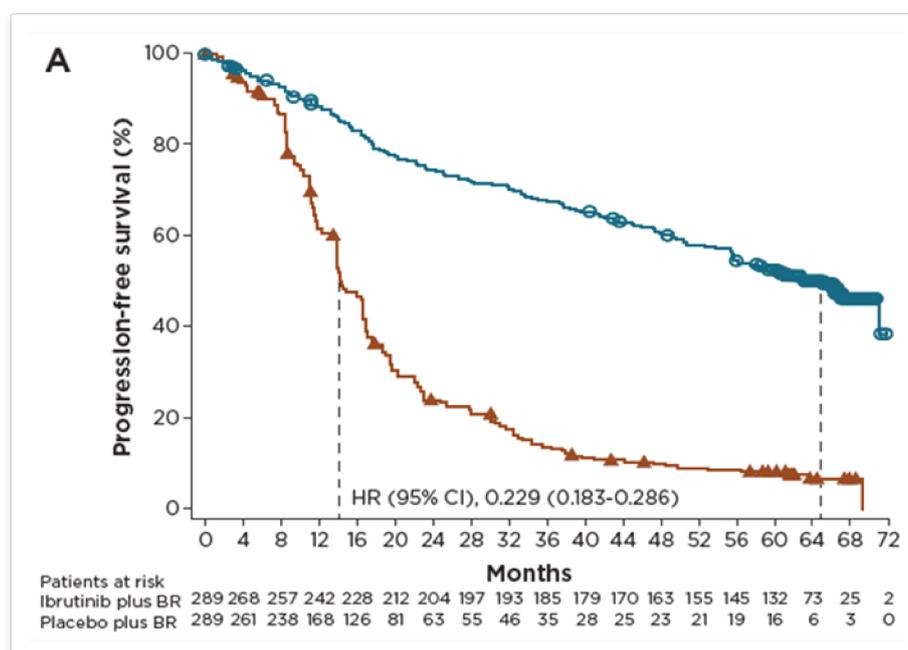


Figure 20 : Taux de PFS à 5 ans de suivi dans l'étude HELIOS(90)

A l'analyse finale, l'OS médiane n'est toujours pas atteinte dans les deux bras. Le taux d'OS à 60 mois est de 75,7% dans le bras ibrutinib et de 61,2% dans le bras placebo + BR.(90)

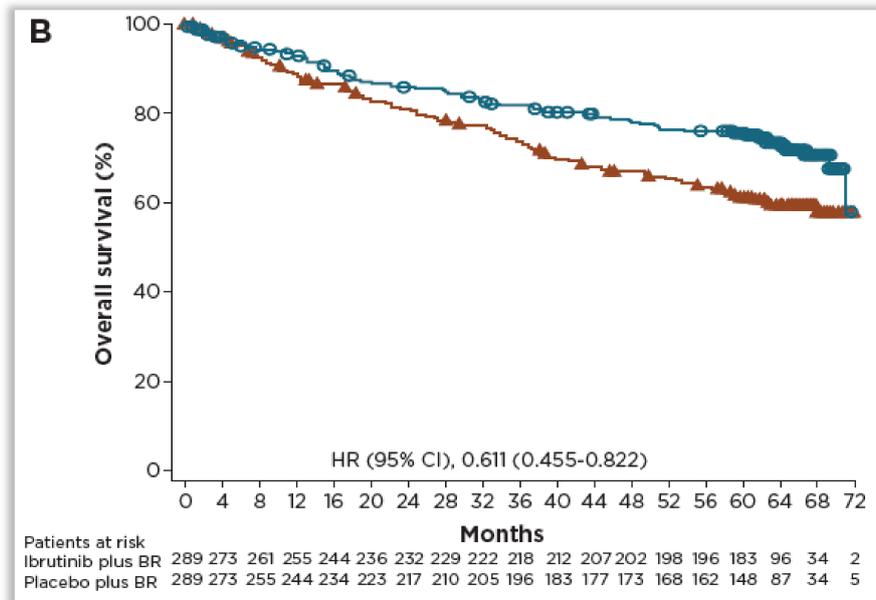


Figure 21 : Taux d'OS à 5 ans de suivi dans l'étude HELIOS(90)

A l'analyse finale les effets indésirables, tous grades confondus, les plus fréquemment rencontrés sont cohérents avec ceux rencontrés dans les précédentes analyses et diminuent dans le temps.(89–91) Le taux d'HTA a été bas mais a persisté dans le temps tandis que le taux d'infection et de FA ont diminué.(90)

3.4 Suivi à 5 ans de l'étude RESONATE 2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib chez les patients atteints de LLC ou LL non préalablement traités

L'objectif de cette étude de phase III RESONATE 2 est de comparer l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib versus chlorambucil chez des patients atteints de LLC ou LL non préalablement traités et évaluer les paramètres de qualité de vie. Il s'agit d'une étude de phase III internationale, ouverte, multicentrique, randomisées incluant 269 patients de plus de 65 ans.

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 73 ans,
- 22% del11q,
- 58% IgVH non mutée
- 53% patients à haut risque (mutation TP53, del11q et/ou IgVH non mutée)

Aucun patient del17p n'était inclus dans cette étude.

Après un suivi médian de 5 ans, l'ibrutinib, comparé à chlorambucil, améliore significativement la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS), et le taux de réponse globale (ORR) y compris chez les patients à haut risque. Aucun nouveau signal de sécurité n'est apparu avec ce suivi à 5 ans, les effets indésirables ainsi que les arrêts de traitement liés aux EIs, ont diminué au cours du temps. Enfin, près de 6 patients sur 10 sont toujours traités par ibrutinib après un suivi médian de 5 ans.

En effet, à 5 ans de suivi, la PFS médiane d'ibrutinib est non atteinte tandis que celle du chlorambucil est de 15 mois. 70% des patients traités par Ibrutinib et 12% des patients traités par le chlorambucil n'ont pas progressé.

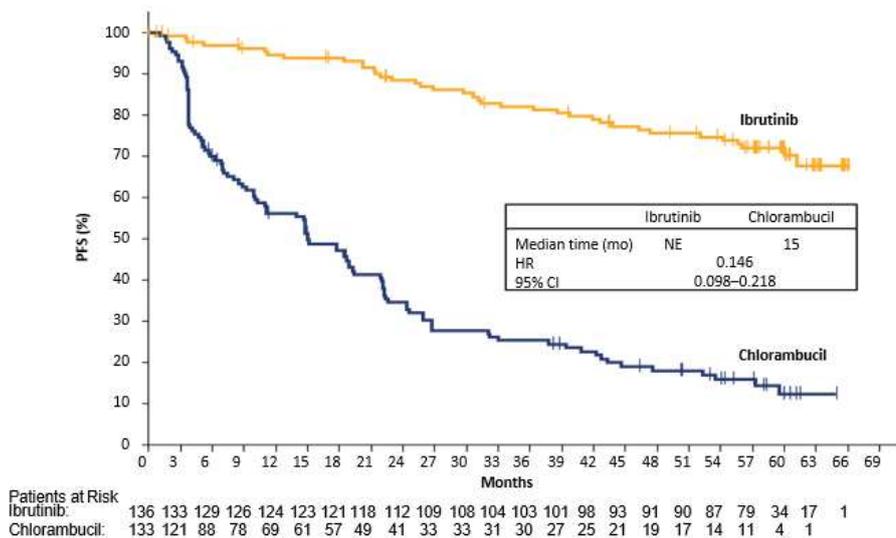


Figure 22 : Taux de PFS à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2

Le bénéfice de PFS est maintenu avec ibrutinib vs chlorambucil dans tous les sous-groupes de patients incluant les patients à haut risque cytogénétique.

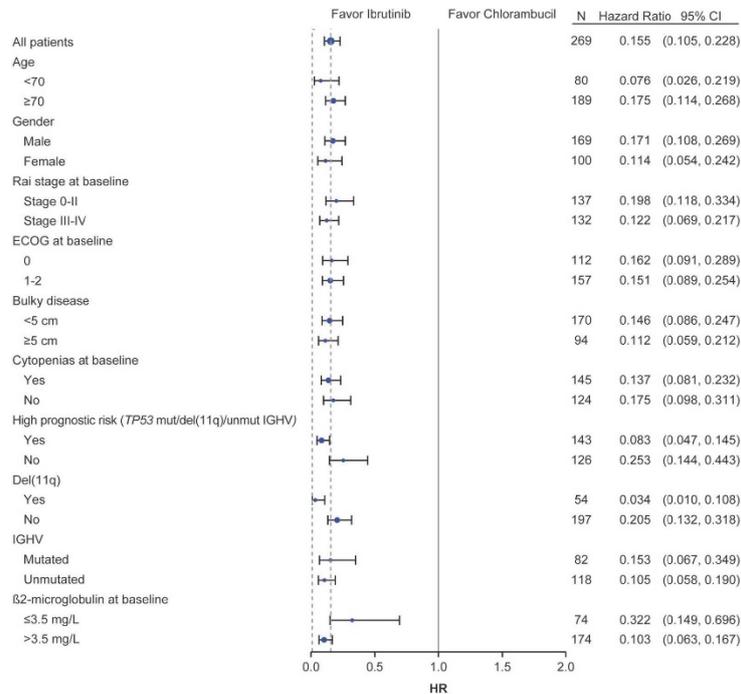


Figure 23 : Analyse de la PFS en sous groupes à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2

Le bénéfice d'OS à 5 ans est de 83% pour ibrutinib versus 68% pour chlorambucil malgré le cross-over. La médiane d'OS n'a été atteinte dans aucun des 2 bras. Le bénéfice en termes de survie a pu être observé dans le bras ibrutinib quel que soit le profil cytogénétique et le risque génomique.

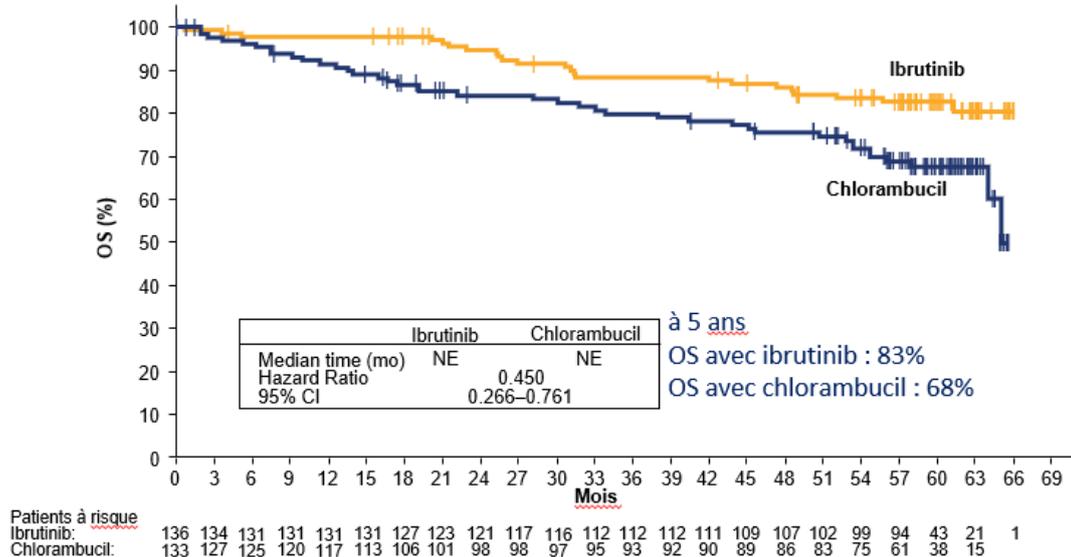


Figure 24 : Taux d'OS à 5 ans de suivi dans l'étude RESONATE 2

3.5 Suivi à 31,3 mois de l'étude iLLUMINATE évaluant l'association d'ibrutinib à l'obinutuzumab les patients atteints de LLC ou LL non préalablement traités

L'objectif de cette étude de phase III iLLUMINATE est d'étudier si l'ajout d'obinutuzumab à l'ibrutinib permet d'obtenir une efficacité supérieure à l'association chlorambucil-obinutuzumab comme traitement de première intention de la LLC. Il s'agit d'une étude de phase III, internationale, randomisée, multicentrique, en ouvert incluant 229 patients.i(92)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 71 ans dont 79-81% de patient de plus de 65 ans,
- 65% des patients présentent un haut risque génomique.(92)

L'association ibrutinib-obinutuzumab montre avec un suivi de 31,3 mois :

- Un bénéfice en PFS versus l'association chlorambucil-obinutuzumab avec une réduction de 74 % du risque de progression ou de décès,
- Une réduction de 85 % du risque de progression ou de décès chez les patients ayant un risque élevé,
- Un profil de tolérance conforme aux EI attendus avec les agents utilisés séparément.
- L'association ibrutinib-obinutuzumab représente ainsi une option thérapeutique sans chimiothérapie efficace pour le traitement de première ligne de la LLC, y compris chez les patients présentant un risque élevé.(92)

3.6 Suivi à 38 mois de l'étude ALLIANCE évaluant l'efficacité d'ibrutinib en monothérapie ou en association avec le rituximab par rapport à l'association bendamustine-rituximab chez des patients âgés atteints de LLC non traités précédemment

L'objectif de cette étude de phase III Alliance est d'étudier l'efficacité de l'ibrutinib seul ou en association avec le rituximab par rapport à l'immunochimiothérapie BR. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert incluant 547 patients.(93)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 71 ans,
- 6% del17p,
- 19% del11q,
- % plus élevé de caryotype complexe dans le bras IR (36%) rapport au bras BR (27%) et ibrutinib (24%),
- Analyse du statut mutationnel IgVH sur 360 patients, soit 66% de la population randomisée : % de patient IgVH non mutée similaire dans tous les groupes de patients,
- 10% mutation TP53.(93)

L'ibrutinib seul ou en association au rituximab chez les sujets âgés apporte un bénéfice en termes de survies sans progression par rapport à BR. L'ajout du rituximab n'améliore pas la PFS vs l'ibrutinib en monothérapie. Le profil de tolérance observé dans cette étude est cohérent avec les données connues.(93)

En effet, à 38 mois de suivi, la PFS médiane n'a été atteinte que dans le bras BR. L'ibrutinib seul ou en association au rituximab prolonge significativement la PFS en comparaison au BR chez les patients âgés en première ligne de LLC avec un hazard ratio de 0,39 pour la comparaison ibrutinib versus BR et un hazard ratio de 0,38 pour la comparaison ibrutinib + rituximab versus BR. Aucune différence n'a été observée entre le bras ibrutinib et le bras ibrutinib + rituximab.(93)

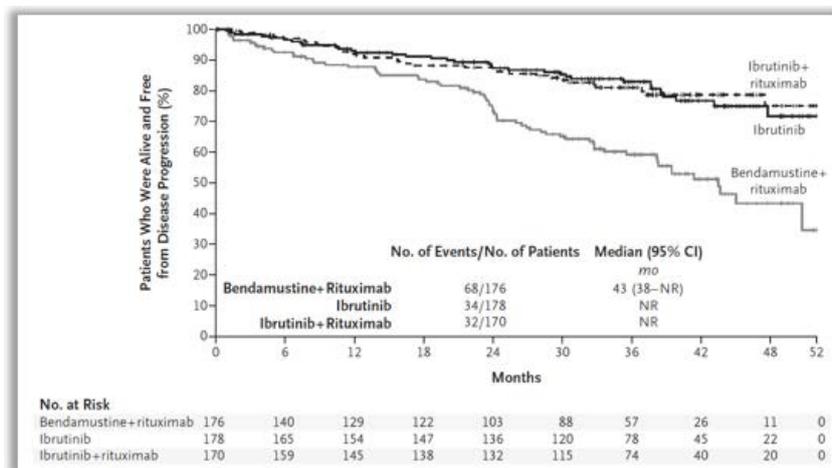


Figure 25 : Taux de PFS à 38 mois de suivi dans l'étude ALLIANCE(93)

Lors de l'analyse en sous-groupe (Stade Rai, del11q ou del17p), les bras contenant l'ibrutinib ont montré un allongement significatif de la PFS (sauf pour le sous-groupe ZAP70). La PFS pour les sous-groupes à haut risque génomiques a également été améliorée. L'OS n'est pas significativement différente entre les groupes de traitement.(93)

Bien que les toxicités hématologiques de grade 3 à 5 soient moins fréquentes dans les bras contenant de l'ibrutinib (41% pour ibrutinib et 39% pour ibrutinib + rituximab) par rapport au bras BR ; les schémas avec ibrutinib montrent des taux plus élevés de toxicités non hématologiques de grade 3 à 5 (74% pour ibrutinib et ibrutinib + rituximab, par rapport à 63% avec BR).(93)

3.7 Suivi à 33,6 mois de l'étude ECOG1912 évaluant l'efficacité d'ibrutinib en association au rituximab par rapport au FCR chez des patients jeunes atteints de LLC non traités précédemment

L'objectif de cette étude de phase III ECOG1912 est d'évaluer l'efficacité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au standard de traitement FCR chez les patients atteints de LLC, âgés de 70 ans ou moins, non précédemment traités. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert incluant 529 patients.(94)

Les caractéristiques des patients inclus sont les suivantes :

- Age médian de 58 ans,
- 6% mutation TP53,
- 22% del11q,
- 53% IgVH non mutée.(94)

Aucun patient del17p n'était inclus dans cette étude. (94)

Avec un suivi de 33,6 mois, l'ibrutinib en association au rituximab prolonge significativement la PFS et l'OS en comparaison au FCR chez les patients jeunes en première ligne de LLC ≤ 70 ans. L'association ibrutinib + rituximab prolonge significativement la PFS versus FCR chez les patients IGHV non mutés, mais pas chez les patients IGHV mutés. Le FCR montre des taux de RC et de MRD plus élevés versus ibrutinib + rituximab mais le risque de progression de la maladie est 65% plus faible avec ibrutinib + rituximab qu'avec FCR (comme le montre la figure 25) et le risque de décès est 83% plus faible avec ibrutinib + rituximab versus FCR (comme le montre la figure 26). Le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab observé dans cette étude est cohérent avec les données connues.(94)

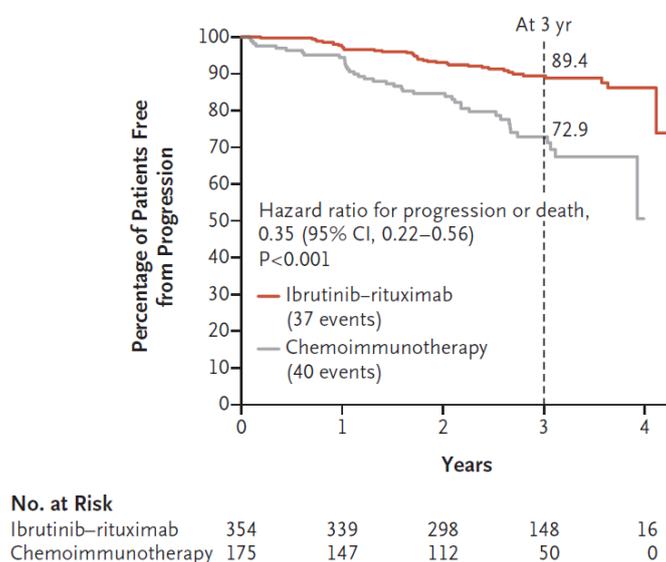


Figure 26: Taux de PFS à 33,6 mois de suivi dans l'étude ECOG1912(82)

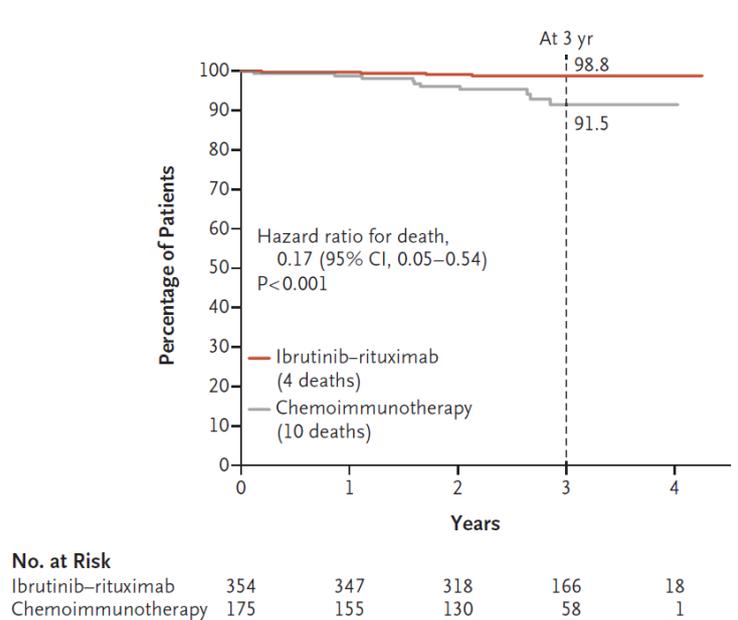


Figure 27: Taux d'OS à 33,6 mois de suivi dans l'étude ECOG1912(94)

III – Tolérance générale

1. Effets indésirables

Le profil de tolérance de l'ibrutinib est basé sur des données poolées provenant de 1552 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et sept études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment ($\geq 20\%$) ont été : diarrhée, neutropénie, douleur musculo-squelettique, rash, hémorragie, thrombopénie, nausées, pyrexie, arthralgie, et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été : neutropénie, lymphocytose, thrombopénie, pneumonie et hypertension.(73)

Sur les 1552 patients, 6 % ont arrêté le traitement, à causes des effets indésirables suivants : pneumonie, fibrillation auriculaire, thrombopénie, hémorragie, neutropénie, rash, et arthralgie. (73)

2. Gestion des effets indésirables

Les saignements mineurs ne nécessitent pas de réduction posologique ni d'interruption du traitement. En cas d'évènement hémorragique majeur n'affectant pas le système nerveux central, une transfusion plaquettaire doit être réalisée.(95)

Si un patient développe une hypertension artérielle ou aggrave une hypertension préexistante, le traitement doit être poursuivi et la cause de l'hypertension doit être recherchée. L'hypertension doit être traitée conformément aux recommandations européennes European Society of Hypertension (ESH) et European Society of Cardiology (ESC).(96)

Chez les patients qui développent une FA et pour lesquels un traitement anticoagulant est nécessaire, le score CHA₂DS₂VAS_C doit être évalué :

- Si le score CHA₂DS₂VAS_C = 0, l'ibrutinib seul doit être utilisé (traitement anticoagulant non nécessaire),
- Si le CHA₂DS₂VAS_C = 1, l'association ibrutinib + anticoagulants peut être envisagée, à l'exception des anti-vitamines K,
- Si le CHA₂DS₂VAS_C >2, l'association ibrutinib + anticoagulants est possible, à l'exception des anti-vitamines K.(95)

Pour toute infection liée au traitement, il est nécessaire de rechercher l'étiologie, puis d'instaurer un traitement efficace. L'utilisation de facteurs de croissance ou d'immunoglobulines intraveineuses peut être envisagée. En cas d'infection de grade faible, le traitement par ibrutinib doit être poursuivi, avec un ajustement posologique pendant le traitement anti-infectieux s'il existe un risque d'interaction médicamenteuse. En cas d'infection sévère, ibrutinib doit être interrompu jusqu'à résolution de l'infection, et un traitement approprié doit être initié.(95)

Les patients présentant des arthralgies ou des myalgies doivent être traités en premier lieu par de faibles doses d'antalgiques. Le traitement antalgique est augmenté au cas par cas en fonction de l'état du patient.(95)

Les patients qui présentent une diarrhée en lien avec l'ibrutinib peuvent poursuivre leur traitement mais doivent signaler toute aggravation, en particulier après plusieurs mois de traitement. (95)

En cas d'apparition d'un rash cutané, et selon sa sévérité, des anti-histaminiques et des corticoïdes locaux peuvent être indiqués. L'arrêt d'ibrutinib n'est pas conseillé, sauf dans les cas de rash les plus sévères pour lesquels une interruption de traitement doit être envisagée jusqu'à résolution du rash.(95)

Partie III : Stratégies de prise en charge et suivi des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique

I. Stratégies de prise en charge des patients atteints de LLC

1. Recommandations européennes ESMO (European Society for Medical Oncology)

1.1 Traitements de première ligne

1.1.1 Chez les patients au stade Binet A/B sans maladie active ; Rai 0, I et II sans maladie active

Le standard de traitement chez ces patients est la stratégie « watch and wait », avec un suivi clinique et biologique du patient tous les 3 à 12 mois. Effectivement, les différents essais cliniques menés chez ces patients n'ont montré aucun bénéfice de survie au stade précoce de la maladie.(6)

1.1.2 Chez les patients au stade Binet C ou stade Binet A/B avec maladie active ; Rai 0-II avec maladie active ou Rai III-IV

Chez les patients dits « FIT » sans délétion del17p et/ou mutation TP53, la combinaison fludarabine – cyclophosphamide – rituximab (FCR) est le standard de traitement. Cependant, chez les patients dits « FIT » et âgés, sans délétion del17p et/ou mutation TP53, la combinaison FCR est associée à un taux supérieur d'infections sévères chez cette population par rapport à la combinaison bendamustine -rituximab (BR). Il est donc recommandé pour ce groupe de patients de préférer la combinaison BR, même si cela induit moins de rémissions complètes que la combinaison FCR. (6,43)

Chez les patients dits « UNFIT » (patients âgés présentant des comorbidités) sans délétion del17p et/ou mutation TP53, il est recommandé d'instaurer :

- Soit ibrutinib en monothérapie
- Soit la combinaison chlorambucil + un anticorps anti-CD20 (rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab). (6,43)

Concernant les patients avec délétion del17p et/ou mutation TP53, il est recommandé d'instaurer comme traitement :

- Soit un inhibiteur de BTK,
- Soit un inhibiteur de PI3K + anti-CD20 seulement si le patient n'est pas éligible à d'autres alternatives thérapeutiques,
- Soit le venetoclax si le patient n'est pas éligible à un inhibiteur du BCR. (6,43)

Une allogreffe chez les patients FIT peut-être envisagée en rémission chez cette population de patients.(6,43)

1.2 Traitements en rechute

1.2.1 Chez les patients en rechute précoce

La rechute est considérée précoce lorsque celle-ci intervient dans les 24-36 mois après instauration d'un traitement initial ou si la maladie est réfractaire au traitement. (6,43)

Il est donc recommandé pour cette population de patients :

- Soit l'enrôlement dans une étude clinique,
- Soit un inhibiteur du BCR (+/- rituximab),
- Soit le venetoclax,
- Pour les patients dits « UNFIT » non del17p/TP53 la combinaison BR ou FCR « light » peut être considérée,
- Soit pour les patients dits « FIT », une allogreffe en rémission peut être considérée. (6,43)

1.2.2 Chez les patients en rechute tardive

Chez les patients avec délétion del17p et/ou mutation TP53, il est recommandé de continuer comme s'il s'agissait d'une rechute précoce. (6,43)

Chez les patients sans délétion del17p et/ou mutation TP53, plusieurs options sont possibles :

- Soit l'enrôlement dans une étude clinique,
- Soit un inhibiteur du BCR (+/- rituximab),
- Soit répéter le traitement de 1^{ère} ligne,
- Soit le switch par une autre immunochimiothérapie avec pour les patients dits « FIT » la combinaison BR ou FCR et pour les patients dits « UNFIT » la combinaison BR. (6,43)

2. Recommandations nationales du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization)

Il est intéressant de souligner l'importance grandissante de la place du statut mutationnel IgVH dans l'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique dans ces nouvelles recommandations nationales.(97)

2.1 Traitements de première ligne

Chez les patients au stade Binet C ou stade Binet A/B avec maladie active, deux catégories de groupes de patients sont distinguées :

2.1.1 Les patients avec une anomalie de TP53

Il est recommandé chez ces patients d'instaurer :

- Soit ibrutinib monothérapie,
- Soit venetoclax (uniquement s'il y a une contre-indication à l'ibrutinib),
- Soit Rituximab + Idélalisib (uniquement s'il y a une contre-indication à l'ibrutinib).(97)

2.1.2 Les patients sans anomalie de TP53

A. Eligibles à la fludarabine

Pour cette population de patients dont le statut IgVH est muté :

- S'ils sont âgés de moins de 65 à 70 ans, il est recommandé d'instaurer la combinaison FCR (6 cycles),
- S'ils sont âgés de plus de 65 à 70 ans, il est recommandé d'instaurer la combinaison FCR « light » (= 4 cycles de FCR + 2 cycles de rituximab).(97)

Pour cette population de patients dont le statut IgVH est non muté :

- S'ils sont âgés de moins de 65 à 70 ans, il est recommandé d'instaurer la combinaison FCR (6 cycles),
- S'ils sont âgés de plus de 65 à 70 ans, il est recommandé d'instaurer la combinaison FCR « light » (= 4 cycles de FCR + 2 cycles de rituximab), ou ibrutinib monothérapie (non remboursé dans cette indication).(97).

B. Non éligibles à la fludarabine

Pour cette population de patients dont le statut IgVH est muté, il est recommandé d'instaurer :

- Soit une immunochimiothérapie : la combinaison BR ou la combinaison obinutuzumab + chlorambucil,
- Soit ibrutinib monothérapie (non remboursé dans cette indication),
- Soit la combinaison venetoclax + obinutuzumab (non remboursée dans cette indication).(97)

Pour cette population de patients dont le statut IgVH est non muté, il est recommandé d'instaurer :

- Soit ibrutinib monothérapie (non remboursé dans cette indication),
- Soit la combinaison venetoclax + obinutuzumab (non remboursée dans cette indication),

- Soit une immunochimiothérapie : la combinaison BR ou la combinaison obinutuzumab + chlorambucil.(97)

2.2 Traitement en rechute

Aux vues des innovations thérapeutiques réalisées ces dernières années dans la LLC, et d'après les recommandations nationales, l'immunochimiothérapie n'a aujourd'hui plus de place en situation de rechute des patients.

2.2.1 Chez les patients en rechute post- immunochimiothérapie

Une immunochimiothérapie n'est pas recommandée chez ces patients, les recommandations proposent :

- Soit l'ibrutinib monothérapie,
- Soit la combinaison venetoclax + rituximab.(97)

2.2.2 Chez les patients en rechute post- ibrutinib

Si les patients ont progressé sous ibrutinib, il est recommandé de réaliser un PET-scan et une recherche des mutations BTK et PLCg2. À la suite de cela, les traitements suivants peuvent être instaurés :

- Soit Venetoclax monothérapie
- Soit la combinaison Venetoclax + rituximab
- Si une anomalie TP53 est détectée, l'allogreffe peut être envisagée.

Si l'ibrutinib a été interrompu pour cause de toxicité, il est recommandé d'instaurer :

- Soit Venetoclax monothérapie
- Soit la combinaison Venetoclax + rituximab
- Soit reprendre ibrutinib (selon la toxicité)
- Soit l'association idélalisib + rituximab

Chez cette population de patients ayant rechutés en post-ibrutinib, si ces derniers rechutent une seconde fois post-inhibiteurs de kinase ou post venetoclax, l'enrôlement dans un essai thérapeutique ou la thérapie cellulaire peuvent être envisagées.(97)

3. Recommandations nationales spéciales SARS-Cov-2 du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization)

En 2020, le contexte épidémique lié au SARS-Cov-2 a amené à adapter la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hémopathies. Le groupe coopérateur du FILO a émis des recommandations de prise en charge spéciales pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. (98)

3.1 Les traitements en cours

Chez les patients sans signe d'infection à SARS-Cov-2 en cours de traitement par ibrutinib ou venetoclax, il n'y a pas de raison qui incite actuellement à cesser le traitement. (98)

Chez les patients en cours de traitement par une immunochimiothérapie de première ligne initiée en amont de la période épidémique (FCR, BR ou G-Clb), la décision de continuer le traitement ou de l'interrompre dans l'objectif de limiter l'effet immunosuppresseur, doit être prise au cas par cas. (98)

3.2 Instauration d'un primo traitement

Durant cette période pandémique, 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. Si l'initiation d'un traitement est nécessaire, l'immunosuppression induite par les immunochimiothérapies ou les déplacements itératifs nécessaires lors de l'instauration de certains traitements doivent être considérés. Un traitement par ibrutinib est donc recommandé dans la majorité des cas et quelques soient les caractéristiques de la maladie, même si cette molécule n'a pas

encore de prix de remboursement en première ligne (hormis chez les patients avec des altérations de TP53).(98)

3.3 En situation de rechute

En cas de rechute des patients, où il n'y a plus de place pour l'immunochimiothérapie, il est recommandé de privilégier l'ibrutinib à l'association venetoclax + rituximab afin de limiter les venues à l'hôpital. (98)

II. Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement à la suite d'une immunochimiothérapie est réalisée au moins deux mois après la fin du traitement. Les différentes typologies de réponses au traitement sont présentées dans le tableau ci-dessous. (27)

Paramètre	Rémission complète	Rémission partielle	Maladie stable
Syndrome tumoral (critères majeurs)			
Adénopathie	Aucune $\geq 1,5$ cm	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Hépatomégalie	Absence	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Splénomégalie	Absence	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Lymphocytes sanguins	< 4 G/l	Diminution ≥ 50 % par rapport à la situation initiale	Augmentation ≥ 50 % par rapport à la situation initiale
Moelle osseuse	Normocellulaire < 30 % de lymphocytes	Diminution ≥ 50 % de l'infiltration médullaire ou des nodules lymphoïdes B	

Cytopénies			
Nombre de plaquettes	> 100 G/l	> 100 G/l ou augmentation \geq 50 % par rapport à la situation initiale	Réduction \geq 50 % par rapport à la situation initiale due à la LLC
Hémoglobine	> 110 G/l	> 110 G/l ou augmentation \geq 50 % par rapport à la situation initiale	Réduction \geq 20 G/l par rapport à la situation initiale due à la LLC
Neutrophiles	> 1,5 G/l	> 1,5 G/l ou augmentation \geq 50 % par rapport à la situation initiale	

Figure 28 : Critères d'évaluation de la réponse au traitement selon l'IWCLL(27)

- Rémission Complète (RC) : tous les critères doivent être satisfaits et les patients ne doivent pas présenter de symptômes constitutionnels liés à la maladie.
- Rémission Partielle (RP) : au moins deux des critères relatifs à la charge tumorale et l'un des critères relatifs au fonctionnement du système hématopoïétique doivent être satisfaits.
- Maladie Stable (MS) : absence de maladie évolutive et obtention d'au moins une RP.

Les patients qui n'ont pas atteint une rémission partielle ou complète et qui n'ont pas régressés, sont considérés comme ayant une maladie stable.(27) Chez les patients traités avec des inhibiteurs de la signalisation du BCR, la présence d'une lymphocytose prolongée couplée à l'absence de progression de la maladie a mené à utiliser le terme de réponse partielle avec lymphocytose, afin de tenir compte de la réponse unique induite par ce type de molécules (99)

III. Suivi et accompagnement des patients atteints de la Leucémie Lymphoïde Chronique sous thérapies orales

1. Contexte national

Depuis 2003, la lutte contre le cancer en France est réfléchié autour de plans nationaux qui ont pour objectif de mobiliser tous les acteurs sur la prévention, le dépistage, les soins, la recherche et l'accompagnement du patient et de ses proches. La sécurisation de la prise en charge des patients traités par thérapie orale est une priorité du plan cancer 3 (2014-2019). Depuis la loi de santé en janvier 2016, les soins de proximité, avec le virage ambulatoire et le parcours de santé, représentent des préoccupations majeures du système de santé tel que le renforcement de la coordination du lien ville - hôpital. Le parcours de soins d'un patient sous thérapie orale a été décrit par l'institut national du cancer (INCA) suite à la saisine de la Direction Générale de l'Offre du Soins (DGOS) du 29 Juillet 2015.(100) Ce parcours est composé de 4 étapes :

1. La consultation de primo-prescription du traitement anticancéreux par voie orale (aussi appelée consultation d'annonce) : consultation avec pour objectif de définir le plan personnalisé de santé, de discuter des effets indésirables des traitements et leur gestion, de la mise en place du suivi en ville et de la coordination des professionnels impliqués à l'hôpital et en ville. Elle implique le médecin, l'IDE (infirmier diplômé d'état) et le pharmacien (de manière simultanée ou non).
2. La dispensation des traitements (à l'hôpital ou en officine)
3. Le suivi du patient durant son traitement à domicile, ayant pour enjeux de faciliter l'observance et prendre en charge précocement d'éventuels événements indésirables. Cette étape est critique car elle nécessite l'organisation et la coordination anticipées des professionnels de santé impliqués en ville et à l'hôpital.
4. Le suivi oncologique :
 - L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement anticancéreux par voie orale et le renouvellement de ce traitement,
 - La consultation de fin de traitement et le suivi du patient après traitement.

2. Les enjeux des thérapies orales en hématologie

L'essor des traitements anticancéreux oraux est en constante augmentation depuis ces dernières années. Les thérapies orales sont prescrites chez 25% des patients traités pour un cancer et représenteront 50% des thérapies prescrites en 2025.(101) Les thérapies ciblées orales représentent une évolution majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer, « leur permettant de bénéficier d'une meilleure qualité de vie durant leur traitement en étant soignés à domicile et en conservant leurs habitudes de vie familiale et sociale, et le cas échéant une activité professionnelle ».(102) Les patients peuvent préférer les thérapies orales, pour des raisons de qualité de vie. Cependant la prise de thérapie orale reste complexe car elle peut être parfois considérée comme moins toxique que les chimiothérapies intraveineuses. De plus, puisque le patient ne se rend pas à l'hôpital pendant le traitement, il se retrouve seul face à la maladie et aux effets secondaires des traitements, ce qui peut potentiellement augmenter le risque de non-observance. La sécurisation du parcours du patient sous thérapies orales reste complexe avec des risques concernant toutes les étapes du parcours de soins. Dans l'étude Renet *et al.* de 2016, 80% des risques identifiés étaient liés à un défaut de formation ou à un manque d'information des patients et/ou des professionnels de santé hospitaliers et libéraux.(101)

3. Les solutions de suivi et d'accompagnement des patients sous thérapies orales

De nombreuses solutions de suivi existent aujourd'hui pour accompagner les patients traités par thérapies orales et renforcer la coordination ville-hôpital.

3.1 Les infirmiers de coordination

Les infirmiers de coordination assurent le suivi des patients atteints de cancer lors de leur prise en charge, ils ont pour mission d'assurer la coordination et l'accompagnement des patients. Ils réalisent une évaluation générale de leur situation ainsi qu'un suivi tout au long de leur prise en charge. Les consultations avec l'infirmier coordinateur correspondent à des temps d'écoute, de soutien, permettant de faire un

point sur la maladie du patient, ses traitements, ses difficultés, sa situation actuelle et son ressenti vis-à-vis de la maladie. Ces consultations représentent une opportunité d'évaluer le patient d'un point de vue psychosocial et de l'orienter, le cas échéant, vers le professionnel adapté comme par exemple un psychologue, un diététicien ou un assistant social. Enfin, l'infirmier de coordination participe à la création d'un parcours personnalisé favorisant une approche globale respectant son autonomie. (103)

3.2 Les infirmiers de pratiques avancées

D'autres spécialités se développent dans le domaine des soins infirmiers avec l'apparition des infirmiers de pratiques avancées aussi appelés IPA. La pratique avancée a pour objectif l'amélioration de l'accès aux soins ainsi que la qualité des parcours de soin des patients. (104)

La pratique avancée représente :

4. des activités d'orientation, d'éducation, de prévention ou de dépistage,
5. des actes d'évaluation et de conclusion clinique, des actes techniques et des actes de surveillance clinique et paraclinique
6. des prescriptions de produits de santé non soumis à prescription médicale, des prescriptions d'examens complémentaires, des renouvellements ou adaptations de prescriptions médicales.

L'IPA suit les patients qui lui ont été confiés par un médecin, avec son accord et celui du patient. Il voit régulièrement les patients pour le suivi de leurs pathologies, en fonction des conditions prévues par l'équipe. L'IPA discute du cas des patients lors des temps d'échange, de coordination et de concertation réguliers organisés avec l'équipe. Il consulte le médecin lorsque les limites de son champ de compétences sont atteintes ou s'il repère une dégradation de l'état de santé d'un patient.(104)

3.3 Les pharmaciens hospitaliers

Le pharmacien hospitalier peut également jouer un rôle dans la sécurisation de l'utilisation des thérapies orales. Le pharmacien, lors de la consultation de primo-prescription d'anticancéreux oraux, réalise le bilan médicamenteux optimisé dans

l'objectif d'identifier d'éventuelles interactions et de contrôler le bon usage de ces molécules.(101)

3.4 Les infirmiers de suivi des thérapies orales

Des centres de coordination en cancérologie ont mis en place un standard téléphonique assuré par un infirmier dédié. Cet infirmier assure le suivi thérapeutique des patients, la gestion des effets secondaires, la coordination du suivi thérapeutique et les réponses aux questions des patients. Cet infirmier se tient à la disposition du patient qui peut le contacter sans rendez-vous préalable.(105)

Ce suivi peut également se réaliser par des rendez-vous téléphoniques programmés entre le patient et l'infirmier qui aura participé à la consultation de primo-prescription, afin de vérifier régulièrement l'observance et la tolérance de ce traitement. (102) C'est le cas du programme AMA, assistance médical ambulatoire, mis en place notamment dans le centre Léon Bérard de Lyon. L'objectif du programme AMA est de suivre les patients sous thérapie orale afin de favoriser l'adhérence thérapeutique et d'optimiser le management des effets indésirables. Le suivi réalisé par des infirmières spécialisées AMA consiste donc à planifier des appels de suivi des patients tous les 15 jours pendant 6 mois, puis une fois par mois pendant 6-12 mois.(106)

4. Impact des solutions de suivi et d'accompagnement des patients sous thérapies orales

Le groupe FILO a réalisé une étude rétrospective de données de vie réelle qui vise à étudier les bénéfices du programme AMA chez des patients atteints de LLC traités par ibrutinib. 476 patients atteints de LLC (25 patients naïfs de traitement et 451 patients en rechute), traités par ibrutinib pendant plus de 12 mois ont été observés. Parmi cette cohorte, 145 patients ont bénéficié du programme AMA, les 331 autres patients étaient classiquement suivis par leur hématologue. Les résultats de cette étude rapportent :

- 60% de survie globale à 4 ans chez les patients du groupe AMA,
- 87,9 % des patients du groupe AMA sous traitement à 4 ans versus 68,7% pour les patients non AMA,

- Une diminution des arrêts de traitement dûs aux toxicités chez les patients du groupe AMA (AMA 18,6 % vs non AMA 30,3%),

Ces résultats démontrent l'intérêt des solutions de suivi et d'accompagnement en ambulatoire dans la prise en charge des patients traités sous thérapies orales.(106)

Conclusion

L'avènement des thérapies ciblées dans les années 2000 et les avancées faites en génétique et en biologie moléculaire ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique. En effet, l'évaluation préthérapeutique est fondamentale aujourd'hui afin d'orienter le patient vers la stratégie thérapeutique de prise en charge la plus adaptée à sa situation propre. Les dernières recommandations nationales conduisent vers de moins en moins d'utilisation de l'immunochimiothérapie et font de plus en plus de place à ces nouvelles thérapies dite « chemo-free ». L'immunochimiothérapie n'a plus de place chez les patients en rechute, l'ibrutinib ou l'association venetoclax + rituximab sont proposés chez ces patients en première rechute. Chez les patients portant une anomalie de TP53, l'ibrutinib est le traitement de référence. Pour les patients éligibles et présentant un statut IGVH muté, l'association FCR reste le traitement préférentiel. Pour ces patients éligibles avec un statut IGVH non muté, l'association FCR est toujours recommandée, en attendant la prise en charge de l'ibrutinib. Enfin, pour les patients âgés ou comorbides, avec un statut IGVH muté, les associations bendamustine + rituximab ou obinutuzumab + chlorambucil et les thérapies ciblées sont recommandées au même stade. Cependant, chez ces mêmes patients avec statut IGVH non muté, les thérapies ciblées représentent la meilleure option pour ces patients. L'ibrutinib a donc ouvert la voie de l'arrivée de ces nouveaux traitements ciblés qui ont bouleversé le paradigme de prise en charge de part, l'augmentation de la survie des patients et d'autre part, par l'amélioration la qualité de vie. Ces nouvelles thérapies ciblées par voie orale jusqu'à progression ouvrent aujourd'hui la voie à de nouvelles options de stratégies thérapeutiques : les associations entre elles de ces nouvelles thérapies ciblées sur un schéma à durée fixe et avec un nouvel objectif : la maladie résiduelle indétectable profonde et pérenne. De nombreux essais thérapeutiques sont en cours à sujet et mèneront peut-être à ce qu'un jour nous puissions parler de « guérison » dans la LLC.

Références bibliographiques

1. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou A, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
3. INCa. Les cancers en France en 2016. 2016.
4. Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, Wang SS, Keegan TH, Yang J, et al. Lymphoid Malignancies in U.S. Asians: Incidence Rate Differences by Birthplace and Acculturation. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 juin 2011;20(6):1064-77.
5. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001–7. *Br J Haematol.* 2013;163(4):465-77.
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v78-84.
7. Delmer A, Feugier P. Leucémie Lymphoïde Chronique et macroglobulinémie de Waldenström. 3ème. John Libbey Eurotext; 2018.
8. Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* oct 2008;40(10):1204-10.
9. Tsimberidou A-M, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol.* 29 déc 2008;27(6):904-10.
10. Cymbalist F. LLC: physiopathologie, diagnostic et approche thérapeutique. *Rev Francoph Lab.* 1 mai 2013;2013(452):61-71.
11. Buggins AGS, Pepper CJ. The role of Bcl-2 family proteins in chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Res.* 1 juill 2010;34(7):837-42.
12. Pepper C, Hoy T, Bentley DP. Bcl-2/Bax ratios in chronic lymphocytic leukaemia and their correlation with in vitro apoptosis and clinical resistance. *Br J Cancer.* 1997;76(7):935-8.
13. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci.* 27 sept 2005;102(39):13944-9.

14. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 22 mars 2008;371(9617):1017-29.
15. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest*. 1 mars 2005;115(3):755-64.
16. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 13 janv 2011;117(2):563-74.
17. Mittal AK, Chaturvedi NK, Rai KJ, Gilling-Cutucache CE, Nordgren TM, Moragues M, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Cells in a Lymph Node Microenvironment Depict Molecular Signature Associated with an Aggressive Disease. *Mol Med*. janv 2014;20(1):290-301.
18. Sic H, Kraus H, Madl J, Flittner K-A, Münchow AL von, Pieper K, et al. Sphingosine-1-phosphate receptors control B-cell migration through signaling components associated with primary immunodeficiencies, chronic lymphocytic leukemia, and multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1 août 2014;134(2):420-428.e15.
19. Avalos AM, Meyer-Wentrup F, Ploegh HL. Chapter One - B-Cell Receptor Signaling in Lymphoid Malignancies and Autoimmunity. In: Ploegh HL, éditeur. *Advances in Immunology* [Internet]. Academic Press; 2014 [cité 7 sept 2020]. p. 1-49. (Cell Biology of the B Cell Receptor; vol. 123). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128002667000042>
20. Deglesne P-A, Chevallier N, Letestu R, Baran-Marszak F, Beitar T, Salanoubat C, et al. Survival Response to B-Cell Receptor Ligation Is Restricted to Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Irrespective of Zap70 Expression. *Cancer Res*. 15 juill 2006;66(14):7158-66.
21. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. avr 2014;14(4):219-32.
22. Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 1 janv 2008;2008(1):450-6.
23. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 13 mars 2014;123(11):1647-57.
24. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. 1 mars 2010;23(1):145-53.
25. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055-62.
26. HAS. Guide Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique [Internet].

2011. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf

27. 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*. 21 juin 2018;131(25):2745-60.
28. Merle-Béral H. Diagnostic cytologique, histologique, phénotypique de la llc. 2012;02:3.
29. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. oct 1994;8(10):1640-5.
30. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 1 juin 2016;17(6):779-90.
31. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model | *Haematologica* [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.haematologica.org/content/99/10/1599.long>
32. Oscier D, Dearden C, Eren E, Erem E, Fegan C, Follows G, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. déc 2012;159(5):541-64.
33. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute—Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 15 juin 2008;111(12):5446-56.
34. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Ferrajoli A, Burger J, Faderl S, et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica*. août 2014;99(8):1350-5.
35. Letestu R. Facteurs pronostiques immunophénotypiques. *Hématologie*. 1 déc 2006;12(6):12-3.
36. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 4 déc 2010;2010(1):481-8.
37. Nguyen-Khac F. [Cytogenetic markers in chronic lymphocytic leukemia]. *Ann Biol Clin (Paris)*. juin 2010;68(3):273-6.
38. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2011;8(1):38-47.
39. Rossi D, Khiabani H, Spina V, Ciardullo C, Brusca A, Famà R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 3 avr 2014;123(14):2139-47.

40. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2009;15(3):995-1004.
41. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* mai 2015;90(5):446-60.
42. Müller-Hermelink HK, Greiner A. Molecular Analysis of Human Immunoglobulin Heavy Chain Variable Genes (IgVH) in Normal and Malignant B Cells. *Am J Pathol.* nov 1998;153(5):1341-6.
43. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primer.* 09 2017;3:17008.
44. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 15 sept 1999;94(6):1848-54.
45. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 21 févr 2013;121(8):1403-12.
46. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 22 mai 2014;123(21):3247-54.
47. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, Ma J, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med.* 4 juill 2011;208(7):1389-401.
48. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* janv 2012;44(1):47-52.
49. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 22 mars 2012;119(12):2854-62.
50. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Navarro A, Aymerich M, Jares P, Juan M, et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood.* 12 juin 2014;123(24):3790-6.
51. L'évaluation gériatrique en oncologie - Oncogériatrie [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/L-evaluation-geriatrique-en-cancerologie>
52. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology.* 6 déc 2013;2013(1):158-67.
53. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.

54. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk Res.* mars 2014;38(3):275-83.
55. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1 avr 1998;16(4):1582-7.
56. Decker L de. Le Cumulative illness rating scale. *Ann Gérontologie.* 1 janv 2009;2(1):9-11.
57. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1 janv 2009;50(2):171-8.
58. Merli F, Mammi C, Ilariucci F. Integrating Oncogeriatric Tools into the Management of Chronic Lymphocytic Leukemia: Current State of the Art and Challenges for the Future. *Curr Oncol Rep.* 19 mai 2015;17(7):31.
59. Owusu C, Berger NA. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clin Pract Lond Engl.* 2014;11(6):749-62.
60. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients:: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 sept 2005;55(3):241-52.
61. Puts MTE, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, et al. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 1 mars 2014;25(3):564-77.
62. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbidity.* 27 déc 2011;1:28-44.
63. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation
64. 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.* 14 janv 2016;127(2):208-15.
65. Résumé des Caractéristiques du Produit Fludarabine [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62818883&typedoc=R&ref=R0317730.htm>
66. Résumé des Caractéristiques du Produit Cyclophosphamide [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence->

prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69116135&typedoc=R&ref=R0340527.htm

67. Résumé des Caractéristiques du Produit Chlorambucil [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66518292&typedoc=R>
68. Résumé des Caractéristiques du Produit Bendamustine [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65061182&typedoc=R>
69. Résumé des Caractéristiques du Produit Rituximab [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
70. Résumé des Caractéristiques du Produit Gazyvaro [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_en.pdf
71. Résumé des Caractéristiques du Produit Zydelig [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_en.pdf
72. Résumé des Caractéristiques du Produit Venclyxto [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf
73. Résumé des Caractéristiques du Produit Imbruvica [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf
74. Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020. [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020.
75. Avis de la Commission de la Transparence du 17 mai 2017. [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2761716/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-17-mai-2017
76. Avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020. [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: Avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020.
77. Arrêté du 25 juillet 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000035329029&categorieLien=id>
78. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 19 févr 2018;17(1):57.
79. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6287-96.

80. Ponader S, Chen S-S, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2 févr 2012;119(5):1182-9.
81. de Rooij MFM, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor– and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 15 mars 2012;119(11):2590-4.
82. Burger JA, Buggy JJ. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leuk Lymphoma*. 1 nov 2013;54(11):2385-91.
83. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 16 avr 2015;125(16):2497-506.
84. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 26 avr 2018;131(17):1910-9.
85. Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):3133-3133.
86. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 juill 2014;371(3):213-23.
87. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15_suppl):7510-7510.
88. 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.
89. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 févr 2016;17(2):200-11.
90. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Janssens A, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 6 août 2020;0(0):1-10.

91. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. avr 2019;33(4):969-80.
92. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 janv 2019;20(1):43-56.
93. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812836>
94. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1 août 2019;381(5):432-43.
95. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666-79.
96. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/28/2159/451304>
97. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *HemaSphere*. oct 2020;4(5):e473.
98. Prise en charge LLC et épidémie Covid-19 – propositions FILO | Société Française d'Hématologie [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/actualites/prise-en-charge-llc-et-epidemie-covid-19-propositions-filo>
99. O'Brien SM, Professor AS, Furman RR, Byrd JC. Unmet Needs in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Integrating a Targeted Approach. :16.
100. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
101. UNICANCER - Quelle prise en charge des cancers en 2020 ? [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/node/1778/>
102. Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16 [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>

103. Maddaléna F, Ogez D. Le rôle spécifique de l'infirmier coordinateur de soins en oncologie dans le dispositif d'annonce de maladie cancéreuse [Internet]. 2013 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: [/paper/Le-r%C3%B4le-sp%C3%A9cifique-de-l%E2%80%99infirmier-coordinateur-de-Maddal%C3%A9na-Ogez/c11337cfbaf5712c45d017b5d9532a709c71686](#)
104. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. L'infirmier en pratique avancée [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/acces-territorial-aux-soins/article/l-infirmier-en-pratique-avancee>
105. Centre d'appel Thérapies par voie orale | Onco P.O. [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-po.org/centre-dappel-therapies-voie-orale>
106. Ysebaert L, Quinquenel A, Bijou F, Ferrant E, Michallet A-S. Overall survival benefit of symptom monitoring in real-world patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib: a FiLO group study. *Eur J Cancer*. 1 août 2020;135:170-2.

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : de Bussy Hortense

INE : 2004026009R

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 / 11 / 2020 à 18 h. 30 Amphithéâtre ou salle : ...Visioconférence.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : TAGZIRT

Prénom : Madjid

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 23/10/2020

Signature: M.Tagzirt



Avis du président du jury

Nom : HERMANN

Prénom : Emmanuel

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 23/10/2020

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 6/11/2020
Le Doyen

B. DÉCAUDIN


SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16/11/2020

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

 Université
de Lille



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020 / 2021

Nom : DE BUSSY

Prénom : HORTENSE

Titre de la thèse : La place d'IMBRUVICA® (ibrutinib) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique

Mots-clés :

Inhibiteur de tyrosine kinase – tyrosine kinase de Bruton – thérapie ciblée – immunothérapie – chimiothérapie – essai clinique – hémopathies malignes – voies de signalisation du BCR – traitement – cytogénétique

Résumé :

L'avènement des thérapies ciblées dans les années 2000 et les avancées faites en génétique et en biologie moléculaire ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique. L'évaluation préthérapeutique est fondamentale aujourd'hui afin d'orienter le patient vers la stratégie thérapeutique de prise en charge la plus adaptée à sa situation propre. L'ibrutinib a ouvert la voie de l'arrivée de ces nouveaux traitements ciblés qui ont bouleversé le paradigme de prise en charge des patients atteints de LLC. Les dernières recommandations nationales conduisent vers de moins en moins d'utilisation de l'immunochimiothérapie et font de plus en plus de place à ces nouvelles thérapies dite « chemo-free ».

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : TAGZIRT Madjid, Maître de Conférences, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : POULAIN Stéphanie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Membre(s) extérieur(s) : BOLDRON Rachel, Docteur en Pharmacie