

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

**Soutenue publiquement le 08 Mars 2021
Par Mme VRANCKEN Manon**

**« Leucémie Lymphoïde Chronique : Quelle est la place de la thérapie
ciblée dans la stratégie thérapeutique et dans le parcours de soins des
patients? »**

Membres du jury :

Président : Professeur DINE Thierry, Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille,

Assesseur : Professeur DUPONT Annabelle, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille,

Membre extérieur : Docteur PRINCE Éric, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine, Pharmacie Centrale de Billy-Montigny,

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 son auteur.

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la faculté :	Claire PINÇON
Assesseur aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Table des matières

Remerciements.....	13
Liste des abréviations.....	15
Introduction	17
Chapitre I. Présentation de la Leucémie Lymphoïde Chronique.....	19
I. Introduction aux leucémies	19
A. Définitions	19
B. Les différents types de leucémies.....	19
II. La Leucémie Lymphoïde Chronique, une entité clinique singulière.....	20
A. Un syndrome lymphoprolifératif chronique.....	20
B. Les données épidémiologiques relatives à l'hémopathie	21
C. La physiopathologie de la LLC	23
III. Le parcours diagnostique et pronostique du patient.....	26
A. L'étape du diagnostic clinico-biologique	26
B. L'étape de la classification diagnostique et pronostique.....	29
IV. Les évolutions et les complications pouvant être associées à cette hémopathie	34
A. Les complications d'origine infectieuse.....	34
B. Les complications d'origine auto-immune.....	35
C. Les évolutions cliniques possibles de la LLC	35
Chapitre II. La prise en charge traditionnelle : l'immuno-chimiothérapie.....	36
I. Le recours à la chimiothérapie	36
A. Le traitement à base d'analogues de purines.....	36
B. Le traitement à base d'agents alkylants.....	38
II. Le recours à l'immunothérapie.....	42
A. Le mécanisme d'action de l'immunothérapie	42
B. Les spécialités thérapeutiques présentes sur le marché.....	42
III. Les succès et limites de l'immuno-chimiothérapie dans le cadre de la prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique.....	45
A. Le succès de l'immuno-chimiothérapie	45
B. Les limites de cette stratégie thérapeutique.....	46
Chapitre III. La prise en charge à base de thérapies ciblées.....	48
I. De nouvelles perspectives constituant un espoir pour les patients.....	48
A. Un véritable besoin thérapeutique.....	48
B. Le tournant favorisé par de nouveaux agents de précision	48
C. De nouvelles voies d'interventions	49
II. La thérapie ciblée à base d'Imbruvica® : un inhibiteur de BTK de première génération.....	49
A. La spécialité thérapeutique Imbruvica®	49
B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BTK	51
C. L'efficacité de l'ibrutinib en clinique.....	52
D. La tolérance d'Imbruvica® chez les usagers	54
E. L'usage d'Imbruvica® en pratique	56
III. La thérapie ciblée à base de Zydelig® : un inhibiteur de PI3K de première génération.....	58

A. La spécialité thérapeutique Zydelyg®	58
B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de PI3K- δ	60
C. L'efficacité de l'idéalisib en clinique	60
D. La tolérance du Zydelyg® chez les usagers	61
E. L'usage du Zydelyg® en pratique	62
IV. La thérapie ciblée à base de Venclyxto® : un inhibiteur de BCL-2 de troisième génération	64
A. La spécialité thérapeutique Venclyxto®	64
B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BCL-2	65
C. L'efficacité du vénétoclax en clinique	66
D. La tolérance du Venclyxto® chez les usagers	68
E. L'usage de Venclyxto® en pratique	70
Chapitre IV. La stratégie thérapeutique et le parcours de soins d'aujourd'hui	72
I. L'instauration d'une thérapie médicamenteuse	72
A. Les éléments favorisant l'initiation d'un traitement	72
B. L'importance de l'étude du dossier du patient	72
II. La thérapie ciblée en première ligne de traitement : une place grandissante (4)....	74
A. Le traitement des patients à mauvais pronostic avec une anomalie de TP 53 ou une délétion 17p	74
B. La stratégie thérapeutique en l'absence d'anomalie génétique de mauvais pronostic	75
III. La seconde ligne thérapeutique, un large panel de thérapies ciblées à proposer aux patients (4).....	76
A. L'évaluation clinico-biologique après une première thérapie	76
B. Le traitement de la deuxième ligne pour les patients avec une anomalie de mauvais pronostic	77
C. Le traitement de la rechute tardive post immuno-chimiothérapie en l'absence d'apparition de mutation	78
D. Le traitement de la rechute précoce post immuno-chimiothérapie ou lors de l'apparition d'une mutation de mauvais pronostic	78
IV. Les différentes perspectives concernant les nouveaux traitements	79
A. La perspective des usagers de thérapies ciblées	79
B. La perspective des professionnels de santé	80
Chapitre V. La prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique à l'avenir	83
I. Le développement de thérapies ciblées toujours plus pertinentes	83
A. Vers de nouveaux inhibiteurs de BTK	83
B. Vers de nouveaux inhibiteurs de PI3K	86
C. Vers une association à base d'ibrutinib et de vénétoclax ?	86
D. À la rencontre de nouvelles voies d'interventions thérapeutiques	88
II. La place des thérapies cellulaires dans les perspectives d'avenir	88
A. Le recours aux cellules souches hématopoïétiques	88
B. Le recours aux Car -T-cells	89
Conclusion	90
Bibliographie	91

Remerciements

Au Professeur Dupont,

J'adresse en premier lieu mes remerciements au Professeur Annabelle Dupont pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie pour les précieux conseils apportés tout au long de la rédaction de ce manuscrit ainsi que pour votre accompagnement qui a permis de mener à bien ce travail...

Aux membres de ce jury de thèse,

Un grand merci au Professeur Dine qui a accepté de présider ce jury et au Docteur Prince qui m'a fait l'honneur de participer à cette soutenance. Je ne peux que vous être reconnaissante d'évaluer ce tout dernier travail qui marque la fin de ces 7 années d'études ainsi que le début de ma toute nouvelle vie professionnelle...

À l'équipe du Docteur Dartigeas, et aux ARCs d'Hématologie et Thérapie Cellulaire du CHRU de Tours,

En parallèle, je tiens tout particulièrement à remercier le Docteur Dartigeas, Hématologue à l'Hôpital Bretonneau de Tours, ainsi que les ARCs qui m'ont permis de développer cet intérêt pour la recherche clinique mais également pour les nouvelles thérapies ciblées utilisées pour prendre en charge les nombreux patients touchés par la LLC...

Aux différents maitres de stages et aux équipes avec qui j'ai pu collaborer pendant ces études,

Il m'est également important de remercier l'ensemble de mes maitres de stages et les personnes avec qui j'ai pu échanger de près ou de loin lors de mes études pour apprendre les ficelles du métier de Pharmacien...

À mes proches,

Pour terminer, mes remerciements s'adressent à mes proches qui ont contribué à la réussite de ces études. Merci à mes amis de la Faculté de Pharmacie avec qui j'ai partagé de très bons moments durant toutes ces années ; je pense notamment à Laurine, Émeline, Sophia, Nolwen qui ont été présentes du début à la fin... J'adresse également une pensée à Céline, Alicia, Perrine, Sarah, Camille qui m'ont soutenue dans les bons comme dans les mauvais moments...

Et voici le meilleur pour la fin, une pensée spéciale à mon très cher Bastien, à ma famille, sans qui, je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui... Merci, merci, merci pour m'avoir permis

de réaliser des études qui m'ont passionnée durant toutes ces années. Je vous remercie pour votre soutien sans faille et votre présence inestimable.

Merci à tous pour vos encouragements, votre accompagnement qui portent aujourd'hui leurs fruits ...

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AHAI : Anémie Hémolytique Auto Immune
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ASCO : American Society of Clinical Oncology
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK : Anti-Vitamine K
BCR : B- Cell Receptor
BTK : Bruton's Tyrosine Kinase
CIRS : Cumulative Illness Rating Scale
EMA : European Medicine Agency
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
FC : Fludarabine Cyclophosphamide
FCR : Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
FDA : Food and Drug Administration
FISH : Fluorescence In Situ Hybridation
HAS : Haute Autorité de Santé
IGVH : Immunoglobulin Heavy Chain Variable
IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons
ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif
IV : Intra - Veineuse
IWCLL : International Work Groupe on Chronic Lymphocytic Leukemia
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde
LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
MRD : Maladie Résiduelle Détectable
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PGR : Plan de Gestion de Risques
PGP : P Glycoprotein

PKC : Protéine Kinase C

PI3K : Phosphatidil Inositol 3 Kinase

PTAI : Purpura Thrombopénique Auto Immun

RC : Rémission Complète

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SC : Sous Cutané

SLT : Syndrome de Lyse Tumorale

SMR : Service Médical Rendu

Introduction

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est, de nos jours, une pathologie d'importance considérable puisqu'elle correspond à la **leucémie la plus fréquente chez l'adulte**. Par ailleurs, pour donner une idée du nombre de personnes touchées par cette hémopathie, plus de 5 000 cas sont nouvellement diagnostiqués chaque année en France. Au-delà de ce caractère épidémiologique, la LLC est pertinente à étudier dans un travail de thèse, au regard des évolutions survenues ces dernières années en matière de **parcours de soins** et de **propositions thérapeutiques** à fournir aux patients.

D'ailleurs, en ce qui concerne la prise en charge, cette hémopathie est traitée depuis plusieurs décennies par **chimiothérapie** (une stratégie thérapeutique qui reste peu spécifique de la physiopathologie de la LLC) ainsi que plus récemment, par **immuno-chimiothérapie** (une stratégie alternative plus adaptée aux patients associée à une efficacité clinique plus importante).

Néanmoins, vis-à-vis des usagers et des soignants, ces traitements présentent un certain nombre de limites matérialisées par de **nombreux évènements indésirables, des durées de survies sans progression courtes**, ou encore par un **défaut d'efficacité pour les formes cliniques à hauts risques**. Dans ce contexte, un **véritable besoin thérapeutique** s'est imposé auprès des différents acteurs du système de santé (patients, professionnels de santé et institutions sanitaires) enclins au développement de nouvelles thérapeutiques alternatives. Face à ce besoin, les industries pharmaceutiques ont cherché à **développer d'autres spécialités** afin de pallier aux limites des thérapeutiques médicamenteuses traditionnellement utilisées. Ainsi, et de manière tout à fait récente, le marché s'est considérablement renforcé par de **nouvelles thérapies plus ciblées** présentant une **plus grande spécificité** envers les cellules leucémiques. Ces traitements permettent, par ailleurs, d'apporter une chance aux patients présentant un mauvais pronostic mais également d'**améliorer leur qualité de vie**.

Mais alors, face aux spécialités thérapeutiques traditionnellement utilisées dans la prise en charge de la LLC, *quelle place occupe, de nos jours, la thérapie ciblée au sein de l'arsenal thérapeutique et du parcours de soins des patients ? Quels sont les changements auxquels ces thérapies ciblées exposent ?*

Pour répondre à cette problématique, ce manuscrit se déclinera en plusieurs chapitres permettant, dans un premier temps de décrire la LLC, puis de détailler les traitements à base d'

immuno-chimiothérapie et surtout les nouvelles molécules ciblées toujours plus innovantes. Cet écrit permettra également, par la suite, de réfléchir à la stratégie thérapeutique actuelle et aux perspectives d'avenir en matière de traitements qui visent à améliorer de manière continue le parcours de soins des patients.

Chapitre I. Présentation de la Leucémie Lymphoïde Chronique

I. Introduction aux leucémies

A. Définitions

Les leucémies sont des pathologies qui appartiennent au groupe des **hémopathies** et qui sont apparentées à des **cancers du sang**. Dans un tel contexte, les cellules leucémiques généralement représentées par des précurseurs de leucocytes, procèdent à un **envahissement médullaire** ainsi qu'à un **envahissement de la circulation sanguine**. Ces cellules disposent, par ailleurs, de **caractéristiques de multiplication et de prolifération importantes**, conduisant à un développement anarchique au détriment d'autres lignées cellulaires sanguines alors devenues incapables de se développer de façon physiologique.

B. Les différents types de leucémies

1. Les leucémies aiguës

Selon des critères caractéristiques bien définis, nous distinguons d'une part, les leucémies aiguës qui sont associées à un **processus de maturation leucocytaire bloqué à un stade précoce**, celui de **précurseur**. Ces formes présentent une **évolution rapide** et sont **difficilement tolérées par les patients**. En effet, dans un tel contexte, l'organisme a des difficultés à s'adapter à l'intense prolifération des cellules leucémiques.

Les cellules des **lignées myéloïdes et lymphoïdes** peuvent être touchées par ces formes, c'est pour cette raison que l'on distingue :

- Les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) : ce sont les cellules produites par la moelle osseuse à l'origine des hématies, des leucocytes et des thrombocytes qui sont touchées.
- Les Leucémies Aiguës Lymphoïdes (LAL) : ce sont les cellules de la lignée lymphoïde à l'origine des lymphocytes B et T qui sont impactées.

2. Les leucémies chroniques

En parallèle des formes aiguës, nous distinguons les formes chroniques où les cellules disposent d'un **état de maturation plus avancé**. L'installation de la pathologie est plus lente et l'organisme présente, ainsi, moins de difficultés d'adaptation. De cette manière, les symptômes cliniques apparaissent plus tardivement chez les patients.

Les lignées cellulaires lymphoïdes et myéloïdes peuvent également être concernées par ces formes d'évolution lente. On parlera ainsi de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) et de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

II. La Leucémie Lymphoïde Chronique, une entité clinique singulière

A. Un syndrome lymphoprolifératif chronique

Identifiée pour la première fois comme étant une entité clinique à part entière en 1976, l'OMS a plus récemment défini la LLC en 2016 comme un **syndrome lymphoprolifératif chronique**. Ce syndrome, est associé, dans 95% des cas, à une **importante production de petits lymphocytes B morphologiquement matures mais immuno-incompétents**. Dans un tel contexte, on observe une **prolifération clonale excessive** accompagnée d'une **accumulation** de ces petits lymphocytes d'origine B **dans la moelle osseuse**. De façon complémentaire, les lymphocytes mémoire seront également capables d'infiltrer le sang, les ganglions lymphatiques et la rate.

Les **Figures 1 et 2** représentées ci-dessous, nous montrent un frottis sanguin réalisé chez un sujet sain et chez un sujet touché par la LLC. Nous pouvons y remarquer une **hyperlymphocytose** chez le sujet malade (**Figure 2**).



Figure 1 : Frottis sanguin réalisé chez un sujet sain (2)

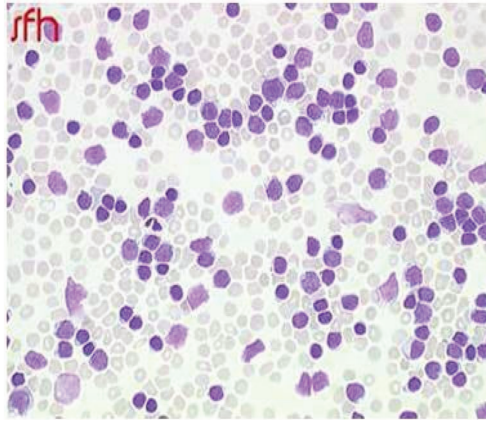


Figure 2 : Frottis sanguin réalisé chez un sujet touché par une LLC (2)

B. Les données épidémiologiques relatives à l'hémopathie

1. Une pathologie du sujet adulte

À l'échelle mondiale, la LLC représente à elle seule, **12% de toutes les hémopathies confondues**, ce qui en fait la **plus fréquente des leucémies de l'adulte**. D'ailleurs, le graphique ci-dessous (**Figure 3**), qui fait part de l'incidence de la maladie en France en 2012, met en évidence qu'il s'agit d'une hémopathie du sujet âgé pour laquelle l'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme.

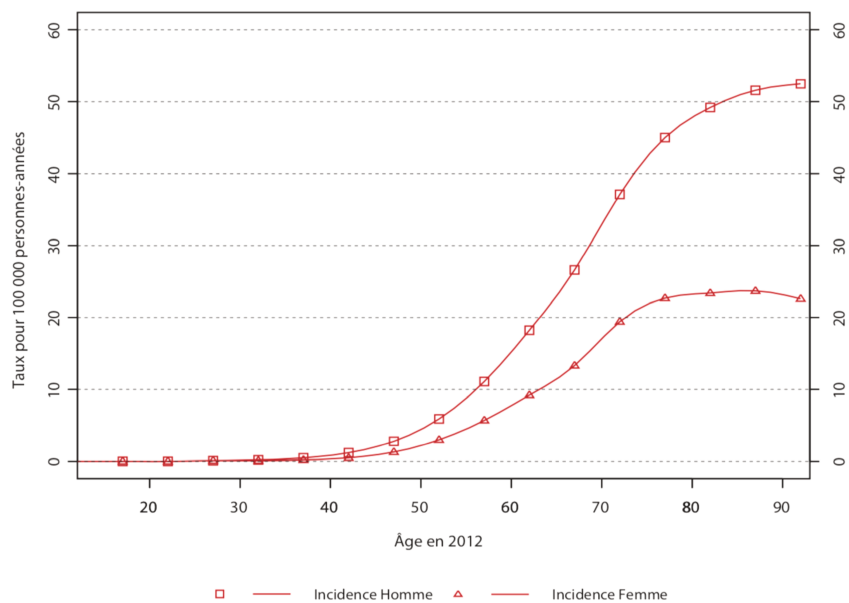


Figure 3 : Incidence de la LLC en France par tranches d'âges au cours de l'année 2012 (3)

2. Une pathologie à prédominance masculine

L'incidence de l'hémopathie est **variable selon le sexe de l'individu et présente une prédominance masculine**, puisque chaque année, 4,4 nouveaux cas pour 100 000 habitants sont diagnostiqués chez les hommes contre 2,2 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez les femmes (4).

3. Une incidence en augmentation au sein de la population

Les récentes données épidémiologiques montrent que la LLC est en **constante augmentation depuis 1980 en France**. Cette augmentation estimée à 130% entre 1980 et 2012 (Tableau I), peut s'expliquer par l'**augmentation de l'espérance de vie**, et par un **accès plus aisé à la technique de cytométrie de flux**, une technique devenue essentielle pour poser le diagnostic.

Tableau I : Nombre de cas en France entre 1980 et 2012 (3)

		1980	1990	2000	2005	2010	2012
Incidence	Hommes	1176	1748	2316	2539	2672	2696
	Femmes	758	1266	1701	1818	1809	1768

4. Les facteurs épidémiologiques complémentaires

Au-delà de l'âge ainsi que du sexe de l'individu, l'incidence de cette hémopathie varie selon l'**origine ethnique**. On remarque une **plus faible incidence** chez les personnes **d'origine asiatique ou afro-américaine** en comparaison à celles d'origine caucasienne (8).

C. La physiopathologie de la LLC

1. L'implication de la voie de signalisation du récepteur BCR

➤ La structure du récepteur BCR

La **voie de signalisation liée au récepteur BCR (B-Cell Receptor)**, a été identifiée comme présentant un rôle considérable dans le développement de la LLC. Ce récepteur présent à la **surface des cellules d'origine B**, se compose d'une **immunoglobuline de surface** (qui contient deux chaînes lourdes et deux chaînes légères) ainsi que d'un ensemble protéique Ig α (CD79A) et Ig β (CD79B) utile à la signalisation du récepteur et plus particulièrement à la transduction de signaux intracellulaires. Ces différents éléments structuraux sont liés de façon non covalente et sont représentés **Figure 4**.

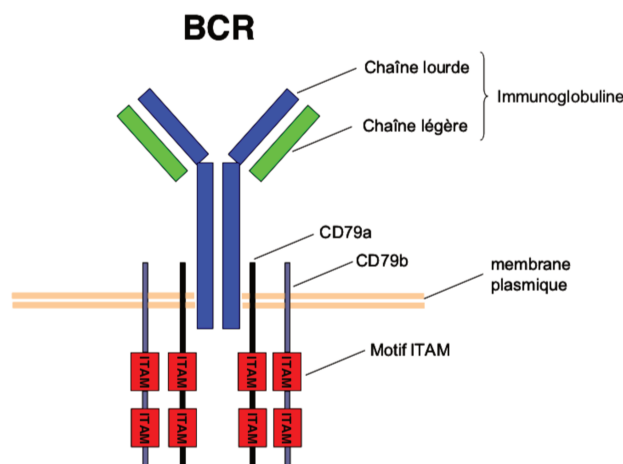


Figure 4 : Schéma du récepteur BCR (5)

➤ La stimulation du récepteur BCR et la voie de signalisation de la BTK

Le récepteur BCR sera activé après une première étape de **fixation et de stimulation par un antigène** au niveau de l'immunoglobuline de surface. Après cette étape, les **différents récepteurs subiront une agrégation** ayant pour conséquence **un mouvement membranaire**

conduisant à la **phosphorylation de motifs ITAMs** par la **protéine LYN**. Cette étape de phosphorylation va entraîner le **recrutement** de la **protéine SYK** qui sera elle-même phosphorylée et ainsi activée. Celle-ci sera alors à son tour capable de recruter et de phosphoryler **BLNK**, **BTK** et **VAV**. En effet, **l'activation de SYK enclenchera la phosphorylation et l'activation de la cascade de signalisation** engageant la **BTK** (ainsi que la **PI3Kinase** et d'autres enzymes).

Une fois activée, la **BTK** interagira avec SYK pour aboutir à la phosphorylation de PLC γ 2 qui activera, ainsi, à son tour, les voies de signalisation des Protéines Kinases C (PKC) conduisant *in fine* à l'activation de facteurs de transcription comme NF- κ B et NF-AT. Finalement, ces différentes étapes permettent d'instaurer un **signalosome (Figure 5) autour du récepteur BCR**. La mise en place de cette cascade abouti à la **différenciation cellulaire et à la prolifération des lymphocytes d'origine B**. En parallèle, elle permet la signalisation d'autres voies impliquées dans la **migration** et l'**adhésion** des cellules B (par l'intermédiaire de l'activation de récepteurs aux chimiokines CXCR4 et CXCR5 et de récepteurs aux intégrines (7)).

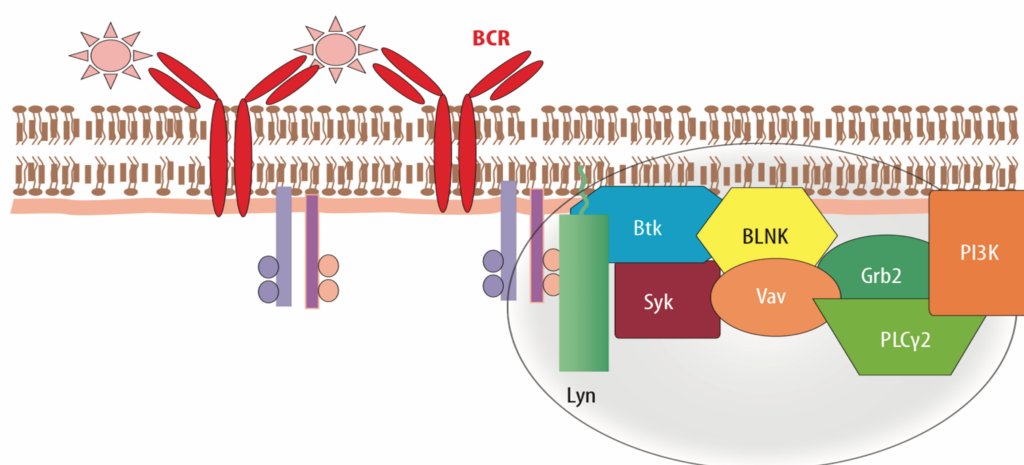


Figure 5 : La voie de signalisation du récepteur BCR (6)

➤ La voie de signalisation de la PI3K

La **PI3K** est également impliquée dans la **voie de signalisation du récepteur BCR** en intégrant et en transmettant différents types de signaux provenant de celui-ci (ainsi que d'autres récepteurs aux chimiokines et aux molécules d'adhésion). Cette enzyme, qui dispose, par

ailleurs, d'une **activité exacerbée dans la LLC** va **phosphoryler et activer Akt** qui viendra phosphoryler à son tour des protéines du cycle cellulaire GSK3. En effet, la **PI3K joue un rôle important dans la croissance, la survie et la migration des lymphocytes B** puisqu'elle intervient dans cette cascade de signalisation qui permet de maintenir l'activation du facteur de transcription NF-AT (6).

2. Le microenvironnement cellulaire et la physiopathologie de la LLC

Le **microenvironnement cellulaire** constitue également un élément important dans la physiopathologie de la LLC puisque les cellules leucémiques présentent une survie limitée *in vitro* et prolongée *in vivo*, traduisant **son importance dans la prolifération cellulaire**.

3. L'envahissement des ganglions lymphatiques et l'évolution de la maladie

Au-delà des éléments décrits précédemment, l'évolution de la maladie repose sur la présence des cellules leucémiques dans les **ganglions lymphatiques**. L'activation du récepteur BCR, ainsi que l'entrée dans la voie de signalisation, jouent un rôle important dans la rétention des cellules leucémiques à l'intérieur des ganglions lymphatiques périphériques. En cas d'absence de stimulation du récepteur BCR, la rétention des lymphocytes à l'intérieur des ganglions est inhibée et ces lymphocytes leucémiques sont ainsi redirigés vers la circulation générale.

4. La place de la famille protéique BCL-2

Les protéines issues de la famille BCL-2 sont impliquées dans la **régulation de l'apoptose** et dans la physiopathologie de l'hémopathie. Comme l'indique la **Figure 6**, nous pouvons distinguer au sein de cette famille un **ensemble de protéines pro-apoptotiques** favorisant l'apoptose (BAX, BAK, BOK), ainsi qu'un **ensemble de protéines anti-apoptotiques** inhibant ce processus (BCL2, BCLXL, MCL1).

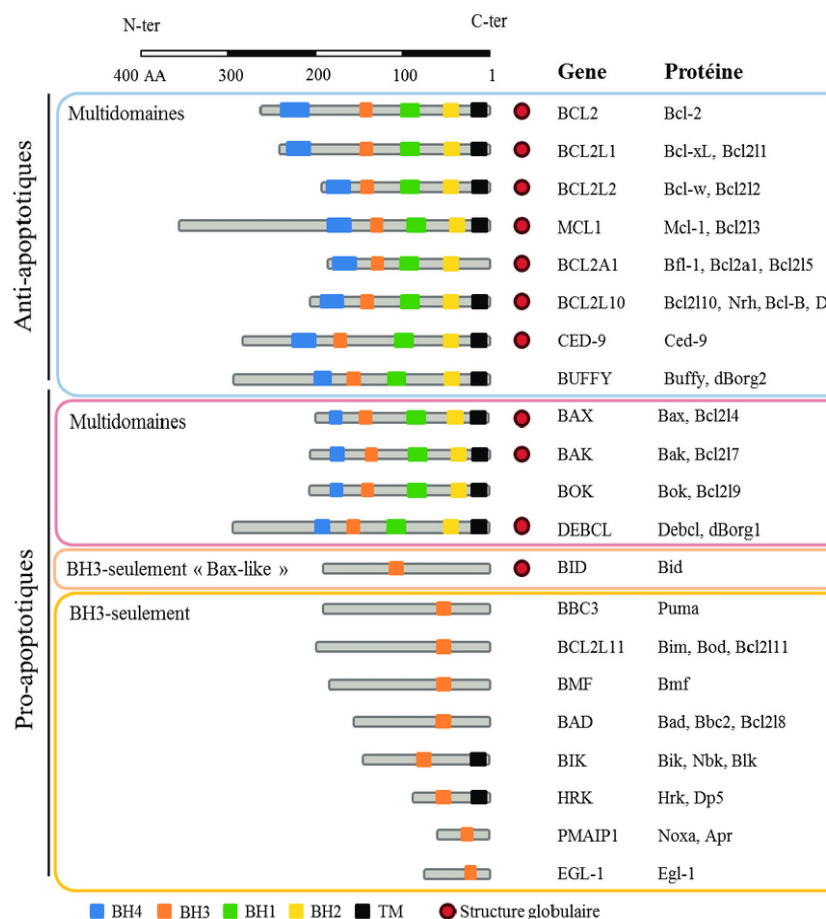


Figure 6 : La famille protéique BCL-2, une régulation pro et anti-apoptotique (9)

In fine, les mécanismes de morts cellulaires programmées sont étroitement régulés par des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques. D'ailleurs, une surexpression des protéines anti-apoptotiques aboutissant à une importante **inhibition de l'apoptose** s'observe dans un contexte de LLC.

III. Le parcours diagnostique et pronostique du patient

A. L'étape du diagnostic clinico-biologique

1. L'évaluation clinique du patient

D'un point de vue clinique, la LLC constitue une pathologie hétérogène pour laquelle la symptomatologie est extrêmement variable puisque certains patients sont **asymptomatiques** tandis que d'autres peuvent présenter des **signes cliniques généraux** (fatigue significative, sueurs nocturnes, épisodes fébriles inexpliqués et infections répétées). Néanmoins, dans près

de 80% des cas, un **syndrome tumoral** se présentera chez le patient sous la forme **d'adénopathies superficielles, bilatérales, indolores et mobiles** ; associées ou non à une **splénomégalie inconstante**, rarement isolée, ou à une **hépatomégalie**, toutefois rare.

2. Le bilan biologique du patient

Généralement découverte de manière fortuite, l'hémopathie est le plus souvent évoquée lors d'un **hémogramme et d'une analyse cytologique**.

➤ L'interprétation de l'hémogramme

Selon les **critères iwCLL 2018** (10), le diagnostic biologique de la LLC repose sur la présence d'une **hyperlymphocytose supérieure à 5 G/L persistante pendant une durée de 3 mois**. La persistance de l'hyperlymphocytose est un critère important puisqu'une augmentation transitoire des lymphocytes peut survenir dans d'autres situations comme au cours d'infections virales ou dans le cas de pathologies auto-immunes. En parallèle, le bilan biologique pourra mettre en évidence d'autres anomalies présentes dans un contexte de LLC, telles qu'une **anémie** (observée dans 1/3 des cas) et une **thrombopénie**.

➤ L'étude du frottis sanguin

Une étude du frottis sanguin sera réalisée en complément de l'analyse de l'hémogramme pour poser le diagnostic biologique. Sur celui-ci, les lymphocytes apparaissent comme **monomorphes, de petite taille et morphologiquement matures**. Le frottis met également en évidence, que, les cellules leucémiques lymphocytaires présentent un **noyau dense** (avec une absence de nucléole et une chromatine agrégée partiellement) ; et que la bordure délimitant le cytoplasme est étroite. En parallèle, des **noyaux nus** correspondant à des cellules altérées par l'apoptose (ombres nucléaires de Gumprecht) sont observés dans l'environnement des cellules leucémiques.

Il est important de noter que **cette analyse cytologique** permettra **d'écarter le diagnostic d'autres hémopathies** comme la leucémie aigüe.

➤ L'immunophénotypage lymphocytaire

L'immunophénotypage lymphocytaire est un examen réalisé en **cytométrie de flux** permettant de rechercher l'expression de certains marqueurs caractéristiques à la surface des lymphocytes (CD 5, CD 19, CD 20, CD 23). Cet examen permettra, tout d'abord, de compléter le diagnostic en **déterminant la nature de la lymphocytose** et d'affirmer la **monotypie de la lymphocytose B** (marquée par l'expression d'un seul type de chaînes légères d'immunoglobuline de surface, kappa ou lambda).

En cas de monotypie B, le **score de MATUTES** sera calculé après la mise en œuvre de l'immunophénotypage lymphocytaire. Il varie de 0 à 5 selon l'expression ou l'absence d'expression d'antigènes caractéristiques (**Tableau II**). Ainsi, un score évalué entre 4 et 5 permettra de poser le diagnostic de LLC d'origine B, et un score inférieur à 3 aiguillera les professionnels de santé vers un autre syndrome lymphoprolifératif de type B.

Cette technique permettra, en parallèle, d'établir le diagnostic différentiel des autres syndromes lymphoprolifératifs de type B. L'analyse sera complétée par la recherche d'autres marqueurs (CD43, CD200, CD10...).

Tableau II : Attribution de points en faveur ou défaveur de la LLC en fonction de la présence ou l'absence de marqueurs antigéniques (11)

Marqueurs antigéniques	1 point (en faveur de la LLC)	0 point (en défaveur de la LLC)
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 / CD 79b	Faible expression ou expression négative	Fortement exprimé
FMC7	-	+
Ig de surface monotypique	Faiblement exprimée	Fortement exprimée

B. L'étape de la classification diagnostique et pronostique

1. La détermination du stade de la pathologie au moment du diagnostic

L'examen clinique et biologique du patient permettra de déterminer le **stade de son hémopathie**. En effet, cette étape est importante dans le parcours de soins, puisqu'elle permettra au clinicien de déterminer le moment le plus opportun pour proposer une prise en charge thérapeutique.

➤ *Le recours à une classification clinico-biologique*

Face à l'étendue des présentations cliniques de la LLC, les classifications clinico-biologiques BINET et RAI ont vues le jour dans les années 1970s. Ces deux classifications sont respectivement représentées **Tableau III** et **Tableau IV**.

Tableau III : Présentation des différents stades de la LLC selon la Classification BINET (12)

Classification BINET		
Stade	Aires lymphoïdes palpables	Cytopénies : Hémoglobine < 100g/L Thrombocytes < 100 G/L
A	Moins de 3	Non
B	3 ou plus	Non
C		Oui

Tableau IV : Présentation des différents stades de la LLC selon la Classification RAI (57)

Classification RAI	
Stade 0	Augmentation anormale des lymphocytes dans la circulation sanguine
Risque intermédiaire avec un stade 1	Augmentation anormale des lymphocytes dans la circulation sanguine et dans la moelle osseuse Hypertrophie des nœuds lymphoïdes
Risque intermédiaire avec un stade 2	Augmentation anormale des lymphocytes dans la circulation sanguine et dans la moelle osseuse Hypertrophie des nœuds lymphoïdes, du foie et de la rate
Risque élevé avec un stade 3	Augmentation anormale des lymphocytes dans la circulation sanguine et dans la moelle osseuse Anémie
Risque élevé avec un stade 4	Augmentation anormale des lymphocytes dans la circulation sanguine et dans la moelle osseuse Thrombopénie

➤ *Les différents stades de la LLC*

La classification BINET qui est particulièrement utilisée en Europe (**Tableau III**) permet de classer la maladie en 3 stades :

- Le **stade A** est celui qui concerne la **majorité des patients**, c'est-à-dire 2/3 des cas au moment du diagnostic. Dans ce contexte, moins de 3 aires ganglionnaires sont touchées et aucune cytopénie n'est présente. En effet, l'unique anomalie est l'hyperlymphocytose persistante chez le patient ce qui constitue un **critère de bon pronostic**.
- Le **stade B** est celui où le patient présente une augmentation du volume de la rate ou des ganglions dans au moins 3 aires ganglionnaires distinctes. Les cellules leucémiques ont quitté la moelle osseuse et la circulation sanguine pour s'accumuler dans les ganglions.
- Le **stade C** est celui qui rend compte de l'augmentation du nombre de lymphocytes et de la présence de cytopénie(s) avec une anémie et/ou une thrombopénie. L'ensemble de ces éléments représente un **critère de mauvais pronostic**.

Ainsi, le clinicien portera une attention toute particulière à la palpation des **différentes aires ganglionnaires** des régions **cervicales** (aire 1), **axillaires** (aire 2), **inguinales** (aire 3), du **foie** (aire 4), et de la **rate** (aire 5) décrites **Figure 7**.

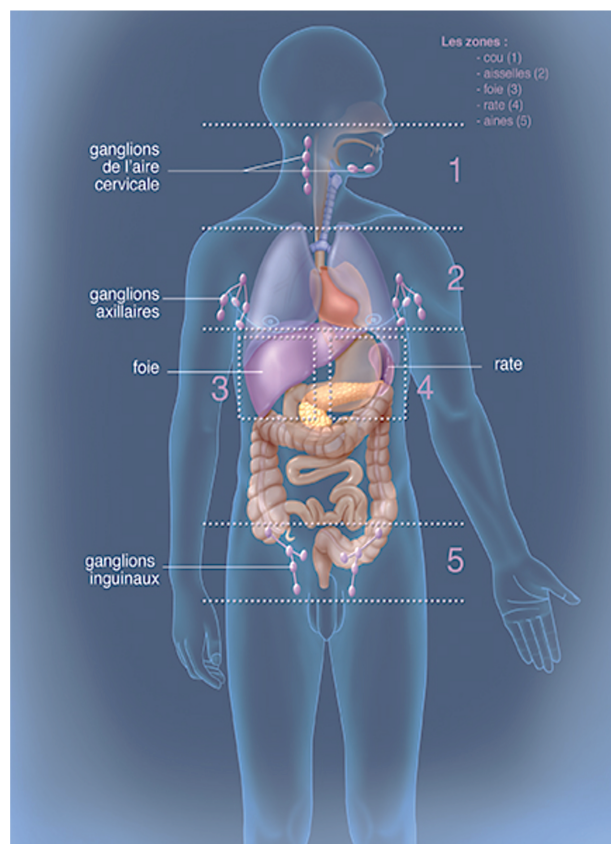


Figure 7 : Représentation des aires ganglionnaires d'intérêt pour le clinicien (13)

2. L'intérêt de la classification pour la stratégie thérapeutique

La stratification et la classification sont fondamentales pour identifier les patients à traiter et définir le moment le plus propice au traitement. Les deux classifications utilisées présentent un intérêt en ce qui concerne la stratification des patients au sein de différents groupes pronostiques, cependant, leur usage est associé à des limites telles que l'incapacité à prédire la réponse post thérapeutique (4). *Mais alors, quelle est la stratégie thérapeutique pour les patients classés selon les stades de la classification BINET ?* Pour les **patients au stade A**, une **surveillance clinique et hématologique** régulière sera suffisante jusqu'à apparition d'éventuels symptômes cliniques (10). En revanche, **pour les patients en stades B et C**, un traitement médicamenteux sera initié **après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** et discussion avec le patient.

3. L'étude du caryotype du patient

L'étude du caryotype et la technique d'hybridation FISH n'ont pas d'intérêt pour poser le diagnostic de LLC mais contribueront au diagnostic différentiel des autres syndromes lymphoprolifératifs. **Ces techniques sont également utiles pour mieux définir le pronostic du patient** (10).

En effet, des anomalies génétiques vont influencer le pronostic des patients et correspondent, essentiellement, dans la LLC à des **délétions** ou à des **acquisitions** de matériel génétique conférant aux cellules leucémiques un **avantage prolifératif**.

D'ailleurs, pour un **caryotype normal la survie globale est estimée à 111 mois** (14). Certaines anomalies sont susceptibles d'allonger cette durée ou au contraire de la raccourcir :

- Présente dans 55% des cas, la **délétion 13q14** est impliquée dans la **régulation négative de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL-2** (15). Par conséquent, elle est associée à un **bon pronostic** puisqu'elle confère une **augmentation de la durée de survie** qui est estimée, dans ce cas, à environ 133 mois (10) (14).
- Présente dans 11 à 20% des cas, la **trisomie 12** est associée à un **pronostic intermédiaire**, à une **chute de la survie en l'absence de traitement médicamenteux**, ainsi qu'à une **augmentation des risques de progression de la maladie**. Néanmoins, en cas d'administration d'une thérapeutique adaptée, la survie globale n'est pas modifiée (15).
- Présente dans 15 à 20% des cas, la **délétion 11q23**, se caractérise en général, par une **importante masse tumorale** et de **nombreuses adénopathies**. Ainsi, il s'agit d'une anomalie de **mauvais pronostic** (15).
- La **délétion 17p/TP 53** est associée à une perte du gène suppresseur de tumeur P53 et reflète la présence d'une **LLC à haut risque**. La survie globale des patients est inférieure à 32 mois en comparaison à un caryotype normal (15).
- Enfin, les patients présentant simultanément la délétion 11q et la délétion 17p disposent d'un plus mauvais pronostic face aux patients présentant une délétion 13q14 ou un caryotype normal (10).

➤ L'étude du statut mutationnel IgVH

L'analyse du statut mutationnel du gène codant la chaîne lourde de l'immunoglobuline IgVH permet de donner des informations sur le **pronostic de la maladie** et d'apporter une **aide à la décision thérapeutique**. La présence de cette mutation se traduit en clinique par une **évolution favorable vers la guérison** ainsi que par une faible prédominance à développer une forme progressive. En parallèle, l'absence de mutation constitue un **facteur de risque de développement de pathologie progressive** avec une survie globale médiane de l'ordre de 8 ans (16).

➤ L'étude de marqueurs immunophénotypiques complémentaires

D'autres marqueurs immunophénotypiques peuvent être recherchés comme **ZAP-70** et **CD 38** dans le but de **compléter le pronostic des patients**. La co-expression de ces deux marqueurs immunophénotypiques est liée à l'absence de mutation de IgVH ce qui correspond à un plus mauvais pronostic pour le patient.

En parallèle, des marqueurs présents dans le sang ont été étudiés et selon plusieurs études, la présence de CD23, de thymidine kinase ainsi que de β 2-microglobuline impacte la survie sans progression ainsi que la survie globale des patients (10).

En ce qui concerne l'ensemble des critères pronostiques associés à la LLC, les critères d'études les plus pertinents correspondent finalement à l'étude du statut mutationnel IgVH, de la β 2-microglobuline sérique, ainsi que la recherche de la délétion 17p ou mutation de TP 53 (10).

4. Vers l'utilisation de l'indice international de la LLC (CLL-IPI)

Les scientifiques ont cherché à effectuer un travail d'homogénéisation des facteurs pronostiques des patients afin de fournir un indice correspondant à un score de risque (**Tableau V**). **L'indice international de la LLC (CLL- IPI)** a ainsi été instauré après l'étude de près de 3 400 patients et de 28 facteurs pronostiques. Grâce à ce score, les patients peuvent aujourd'hui être classés en 4 catégories (**Tableau VI**).

Tableau V : Le poids pronostique des variables du score CLL – IPI (54)

Variable	Valeur défavorable	Valeur CLL - IPI
TP 53	Délété ou muté	4
IgVH	Non muté	2
β2-microglobuline	> 3,5 mg / L	2
Stade clinique	Binet B ou C RAI à IV	1
Âge	> 65 ans	1

Tableau VI : Les groupes pronostiques définis par le score CLL – IPI (54)

Groupe pronostique	Score	Survie à 5 ans
Bas risque	0 – 1	93,2 %
Risque intermédiaire	2 – 3	73,3 %
Haut risque	4 à 6	63,3 %
Très haut risque	7 à 10	23, 3%

IV. Les évolutions et les complications pouvant être associées à cette hémopathie

A. Les complications d'origine infectieuse

Les complications d'origine infectieuse constituent la **1^{ère} cause de morbi-mortalité chez les patients atteints de LLC**, qui sont d'ailleurs, considérés comme **immunodéprimés**. Dans ce contexte, chez ces patients, une vigilance accrue devra être mise en place afin de rechercher la présence d'éventuelles infections opportunistes qu'elles soient d'origine virale, bactérienne ou même fongique. Une prophylaxie médicamenteuse à base de Valaciclovir®, de sulfaméthoxazole + triméthoprim (Bactrim®) ainsi qu'une substitution en **gammaglobulines** pourra être administrée aux patients pour lutter contre les infections.

En raison de l'important risque infectieux associé à l'hémopathie, il sera recommandé de procéder à la **vaccination contre le pneumocoque (Pneumovax®)** et également contre la **grippe** chaque année.

B. Les complications d'origine auto-immune

Au-delà des complications d'origine infectieuse, des complications auto-immunes peuvent survenir dans un contexte de LLC. Parmi celles-ci nous pouvons répertorier, l'**anémie hémolytique auto-immune (AHAI)**, le **purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)**, ou encore le **syndrome d'Evans** qui correspond à une complication associant l'AHAI et le PTAI de manière simultanée.

C. Les évolutions cliniques possibles de la LLC

1. L'évolution vers l'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire correspond à une évolution possible de la LLC. Cette complication est susceptible de conduire à l'émergence de cytopénies telles que l'anémie ou encore la thrombopénie. Dans ce contexte, un hypersplénisme peut également apparaître chez les patients.

2. L'évolution hématologique

En ce qui concerne l'évolution hématologique de la LLC, une transformation vers un **syndrome de Richter** peut survenir dans 3 à 10% des cas. Cette évolution est de mauvais pronostic pour le patient. En parallèle, la LLC peut évoluer vers une autre forme de leucémie, c'est-à-dire vers une **leucémie pro lymphocytaire qui est une pathologie plus agressive**.

Au-delà de ces évolutions néfastes pour le patient, les traitements à base de chimiothérapies traditionnellement utilisés sont susceptibles de provoquer une toxicité retardée et décalée dans le temps. En effet, le recours à la chimiothérapie peut entraîner la survenue de **syndromes myélodysplasiques** ou encore de **leucémies aigües secondaires** aux traitements.

Chapitre II. La prise en charge traditionnelle : l'immuno-chimiothérapie

I. Le recours à la chimiothérapie

A. Le traitement à base d'analogues de purines

1. Mécanisme d'action

Les analogues des purines sont des principes actifs qui présentent une **analogie structurelle avec les bases puriques de l'ADN cellulaire**. Ces agents thérapeutiques sont ainsi, utilisés dans le traitement de la LLC pour **interrompre la fabrication de matériel génétique des cellules cancéreuses en s'incorporant dans l'ADN** à la place des purines naturelles. Dans ce contexte, ces médicaments vont **bloquer le cycle cellulaire des lymphocytes B immuno-incompétents, interrompre leur prolifération anormale** ainsi que leur accumulation excessive dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes.

2. Le Fludara® dans le traitement de la LLC

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

La **fludarabine (Fludara®)** est un analogue de l'adénosine monophosphate (**Figure 8**) indiqué dans le traitement de la LLC chez les patients présentant **une activité médullaire suffisante**.

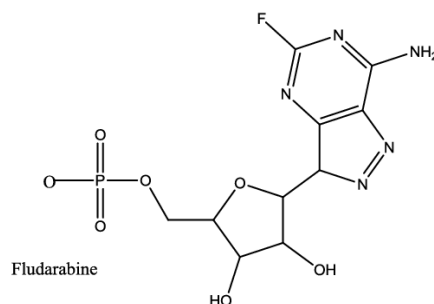


Figure 8 : Représentation moléculaire de la fludarabine (Fludara®) (58)

➤ La complexité de la prise en charge à base de fludarabine

Ce médicament est utilisé en **première ligne** ainsi qu'en **deuxième ligne de traitement** par **voie orale** ou par **voie intraveineuse (IV)** sous forme de cures espacées de 28 jours avec une administration mise en place pendant 5 jours consécutifs. Au-delà de cette administration qui peut être contraignante pour le patient, le recours au Fludara® est complexe en clinique avec une posologie à **adapter selon diverses situations**. En effet, la posologie sera adaptée en fonction de **la surface corporelle du patient** (il est recommandé d'administrer 40mg de phosphate de fludarabine /m2 de surface corporelle / jour par voie orale ou 25mg/m2 par voie IV), ainsi qu'en fonction de **l'état de la fonction rénale**. Ainsi, **la posologie sera réduite en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée** (c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min). De plus, son usage **sera contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère** (c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min).

➤ Une tolérance limitée chez les usagers

Le recours à la fludarabine est associé à une tolérance assez limitée chez les usagers. Le mécanisme d'action de ce médicament expose le patient au blocage du cycle cellulaire des cellules leucémiques ainsi que des cellules saines de l'organisme, et par conséquent, à une **importante toxicité envers l'hématopoïèse sur le long terme**. Ainsi, cet agent cytotoxique est susceptible d'entraîner la survenue d'**effets myélosuppresseurs** (anémies, thrombopénies, neutropénies) et de faciliter l'apparition d'**infections opportunistes et d'infections de la sphère respiratoire** (pneumonies).

En parallèle, lors du traitement, les usagers pourraient voir apparaître des **troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées) et des **troubles généraux** (fatigue, fièvre). Enfin, dans une moindre mesure, **des événements indésirables graves** peuvent survenir à la suite d'un recours à cet agent cytotoxique : **des syndromes de lyse tumorale (SLT)**, **des cancers secondaires**, ou encore de **la neurotoxicité** (cécité, coma, ...).

B. Le traitement à base d'agents alkylants

1. Mécanisme d'action

Les agents alkylants **entretiennent une interaction avec le matériel génétique des cellules tumorales** en formant une liaison covalente avec l'ADN simple ou double brin. Cette liaison entraîne **l'arrêt de la synthèse protéique et de la réparation de ce matériel**.

2. Le chlorambucil (Chloraminophène®) dans le traitement de la LLC

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

Le chlorambucil (Chloraminophène®) représenté **Figure 9**, est une spécialité thérapeutique appartenant **au groupe des moutardes à l'azote**. Ce médicament est indiqué dans le cadre du traitement de plusieurs hémopathies telles que les **lymphomes Hodgkiniens ou non Hodgkiniens**, ainsi que dans la prise en charge de la LLC. Cette molécule présente comme intérêt de disposer d'une **action antimitotique et anti-répliative** prédominante sur les lymphocytes B.

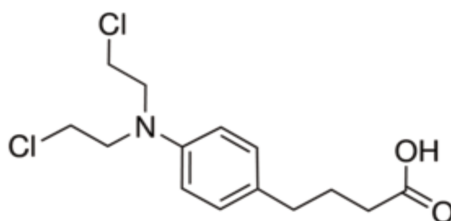


Figure 9 : Représentation moléculaire du chlorambucil (Chloraminophène®) (59)

➤ L'usage du chlorambucil en pratique

Ce médicament est préférentiellement utilisé, en raison de sa **bonne tolérance**, chez le **sujet âgé de plus 75 ans** en **association avec un anticorps anti-CD 20**. Cette combinaison thérapeutique qui est **actuellement recommandée en première ligne de traitement chez le sujet âgé fragile**, se base sur les résultats d'une étude clinique de phase III qui a mis en évidence

une supériorité thérapeutique de l'association chlorambucil + obinutuzumab (anti-CD20) face au chlorambucil en monothérapie (17).

En ce qui concerne son mode d'administration, le Chloraminophène® est utilisé sous forme de cure réalisée pendant 5 jours à raison d'une fois tous les 30 jours. Le patient devra alors prendre 1 à 6 gélules dosées à 2mg par jour par **voie orale**. Par ailleurs, le recours à cette thérapeutique **sera adapté au cas par cas** et la **posologie du traitement sera réduite dans un contexte d'insuffisance rénale** (lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min) ou en cas de **troubles hépatiques**.

➤ *Un traitement associé à une bonne tolérance dans la pratique clinique*

Le Chloraminophène® est généralement bien toléré chez les patients mais est tout de même susceptible de les exposer à une **toxicité hématologique** (avec un risque d'apparition au long cours d'une lymphocytopénie, d'anémie, de thrombopénie) ainsi qu'à des **aplasies médullaires**. En parallèle, cet agent thérapeutique peut entraîner la survenue de **troubles hépatiques et gastro-intestinaux** (représentés par des nausées, vomissements, diarrhées...), de troubles métaboliques matérialisés par des **hyperuricémies** ; de **rares toxicités neurologiques** (convulsions), ou encore des **troubles pulmonaires** représentés par des **fibroses pulmonaires** en cas d'usage chronique.

3. Le cyclophosphamide (Endoxan®) dans le traitement de la LLC

➤ *Présentation de cette spécialité thérapeutique*

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est également un agent alkylant cytotoxique appartenant à la classe thérapeutique des **moutardes à l'azote (Figure 10)**. Cette spécialité thérapeutique **intervient de manière directe sur l'ADN** en se liant de façon covalente au matériel génétique. Cette liaison entraîne une **inhibition de la transcription et de la réplication**.

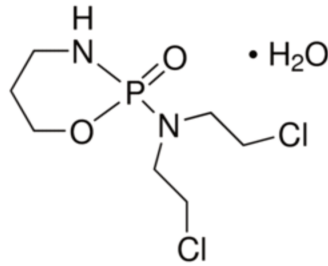


Figure 10 : Représentation moléculaire du cyclophosphamide (Endoxan®) (60)

➤ L'usage du cyclophosphamide en pratique

Le cyclophosphamide est administré par **voie IV** (ce qui peut constituer une administration contraignante pour l'utilisateur) ou **par voie orale**. Par ailleurs, sa posologie sera également adaptée à chaque patient puisqu'elle devra être calculée en fonction de la **surface corporelle** ainsi que de l'indication du traitement.

➤ Un bon profil de tolérance chez les usagers

Une **bonne tolérance clinique** est associée à l'usage du cyclophosphamide en pratique, néanmoins, ce médicament est susceptible d'entraîner une toxicité chez les patients, qui peut se matérialiser par une **myélosuppression** (conduisant à une **neutropénie**, **thrombopénie**, **anémie**) ; une **toxicité rénale et urinaire** (avec la survenue de cystites hémorragiques) ; des **troubles digestifs** (représentés par des **nausées**, **vomissements**) ; des **atteintes hépatiques** (ces atteintes qui restent rares, peuvent être associées à une élévation des transaminases, à la survenue d'ictères ou d'hépatites chez les patients traités par du cyclophosphamide).

4. La bendamustine (Levact®) dans le traitement de la LLC

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

La bendamustine (Levact®), représentée **Figure 11**, présente une **activité d'agent alkylant et une activité anti-métabolique**. Cette spécialité thérapeutique est indiquée dans la prise en charge de différentes hémopathies telles que les **lymphomes non Hodgkinien indolents**, le **myélome multiple** et dans la prise en charge de la LLC.

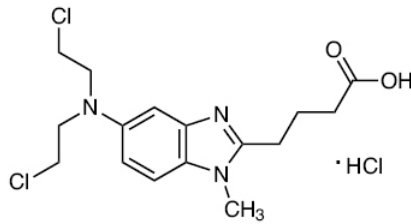


Figure 11 : Représentation moléculaire de la bendamustine (Levact®) (61)

➤ Le recours à la bendamustine en pratique

La bendamustine (Levact®) est essentiellement utilisée en **première ligne de traitement** de la LLC dans un **contexte où la polychimiothérapie n'est pas indiquée**. En ce qui concerne la posologie de ce médicament, elle sera **adaptée à chaque patient** puisqu'elle sera **déterminée en fonction de la surface corporelle**. On choisira, comme posologie en monothérapie, 100 mg/m² de surface corporelle à administrer au patient au jour 1 et 2 toutes les 4 semaines (pendant au maximum 6 cycles de traitement). En effet, la bendamustine est associée à un **usage relativement contraignant** pour les patients car elle est administrée par **voie IV sous forme de perfusion pendant une durée de 30 à 60 minutes**. Par ailleurs, ce médicament verra son usage contre-indiqué en cas de myélosuppression sévère, en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'ictère ou en cas de vaccination contre la fièvre jaune.

➤ Un profil de tolérance limité chez les usagers

En parallèle de la contrainte associée à son mode d'administration, la bendamustine (Levact®) présente un profil de tolérance associé à de nombreux événements indésirables chez les usagers. Ce traitement expose ainsi les patients à des risques de **SLT**, à une **myélosuppression** (dans ce contexte, et durant un traitement à base de bendamustine, **une Numération Formule Sanguine (NFS) sera réalisée avant l'initiation de chaque cycle thérapeutique**) ; à des **infections et réactivations du virus de l'hépatite B**.

Au-delà de ces événements indésirables, des **réactions cutanées**, ainsi que des **troubles cardiaques** ou encore des **troubles digestifs** (nausées, vomissements) peuvent survenir chez les usagers de ce médicament.

II. Le recours à l'immunothérapie

A. Le mécanisme d'action de l'immunothérapie

Un traitement à base d'immunothérapie dans la prise en charge de la LLC, fait intervenir une **injection d'anticorps monoclonaux par voie IV dans un contexte hospitalier**. Ces anticorps sont capables de **cibler des antigènes spécifiques** présents à la **surface des lymphocytes immuno-incompétents**. Le CD 19, le CD 5, le CD 20, le CD 52, le CD 23 ainsi que le CD 37 sont respectivement des cibles pertinentes pour ces anticorps (seuls le CD 20 et le CD 52 sont ciblés par les thérapeutiques qui ont été développées par les industriels et qui sont désormais présentes sur le marché). En effet, le recours à ces thérapeutiques permettra d'établir un **ciblage de la cellule tumorale et de procéder à sa neutralisation**.

B. Les spécialités thérapeutiques présentes sur le marché

1. Le rituximab (MabThera®) dans la prise de la LLC

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

Le **rituximab (Mabthera®)** est une spécialité thérapeutique indiquée dans le cadre de la prise en charge des **lymphomes non hodgkiniens** et plus particulièrement dans le **traitement de la LLC**. Pour traiter cette hémopathie chronique, **cet anticorps anti-CD 20 est utilisé en première ligne de traitement en association à la chimiothérapie mais également chez les patients réfractaires ou en cas de rechute thérapeutique**. En effet, le rituximab est capable d'entraîner **une lyse des lymphocytes B** ainsi qu'une activation de **la voie du complément** (18).

➤ L'usage du rituximab en pratique

Comme pour d'autres traitements, la posologie de ce médicament sera calculée de manière individuelle **en fonction de la surface corporelle du patient** (il est recommandé d'administrer 375 mg/m² à J0 du premier cycle puis 500 mg/m² à J1 des suivants pendant 6 cycles de traitement).

➤ Le profil de tolérance du rituximab

En matière de tolérance, les effets néfastes les plus fréquemment perçus lors de l'usage du rituximab sont représentés par des **réactions liées à la perfusion** de l'anticorps (telles qu'un syndrome de relargage des cytokines), des **SLT**, des **infections**, ainsi que des **troubles de la sphère cardio-vasculaire**.

2. L'obinutuzumab (Gazyvaro®) dans la prise en charge de la LLC

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

Un autre anticorps monoclonal **anti-CD 20** peut être utilisé dans le cadre du traitement de la LLC et du lymphome folliculaire, l'obinutuzumab (Gazyvaro®). Cette spécialité thérapeutique détient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en association avec le chlorambucil (Chloraminophène®) pour les patients **non précédemment traités présentant des comorbidités** imposant d'éviter le recours à la fludarabine (19).

L'efficacité de cet anticorps a notamment été démontrée dans le cadre d'une étude clinique le comparant à l'association rituximab + chlorambucil et au chlorambucil seul. L'essai a mis en évidence que la **survie sans progression** ainsi que le **taux de maladie résiduelle** sont positivement impactés chez les patients traités par obinutuzumab + chlorambucil. Toutefois, l'étude a mis en avant que la survie globale n'avait pas été améliorée chez ces patients (19).

➤ L'usage de l'obinutuzumab en pratique

En pratique, le recours à l'obinutuzumab est complexe et contraignant pour l'usager. L'anticorps sera administré pendant 6 cycles de 28 jours. En effet, la posologie sera différente selon le cycle en question : au cycle 1, il est recommandé d'administrer le médicament par

paliers (100 mg à J1, 900mg à J2, puis 1 000mg à J8 et J15) ; pour les cycles 2 à 6, 1 000mg seront administrés au patient à J1.

➤ *Le profil de tolérance de l'obinutuzumab*

Au même titre que pour le rituximab (Mabthera®), les événements indésirables fréquemment rencontrés lors de l'usage du Gazyvaro® correspondent à des **réactions liées à la perfusion** (marquées par un relargage de cytokines) et des **SLT**.

En parallèle, d'autres **effets sur les lignées cellulaires sanguines** ont été rapportés, notamment des **neutropénies sévères**, des **thrombopénies**. Le Gazyvaro® est également susceptible d'entraîner la survenue **d'infections, d'aggravation de pathologies cardio-vasculaires** et de **réactivations du virus de l'hépatite B**.

3. *L'alemtuzumab (Campath®) dans la prise en charge de la LLC*

➤ *Présentation de cette spécialité thérapeutique*

L'alemtuzumab (Campath®) est un **anticorps anti-CD 52** utilisé dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis le 09/09/2014. Cette spécialité est utilisée dans le traitement de la LLC **dans un contexte où la polychimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée**.

➤ *L'usage de l'alemtuzumab en pratique*

Comme pour d'autres médicaments cités précédemment, le recours à l'alentuzumab est délicat en pratique clinique. Ce traitement sera administré par paliers lors de la première semaine au patient à raison de 3mg au J1, 10mg au J2 et 30mg au J3. La thérapie sera mise en place pour une durée maximum de 12 semaines à une posologie de 30mg/jour administrée 3 fois dans la semaine de manière espacée. L'administration de ce médicament sera instaurée sous une étroite surveillance du patient et une adaptation de posologie devra être réalisée en fonction de la réponse clinique et du bilan hématologique.

➤ Un profil de tolérance limité chez les usagers

L'alemtuzumab est associé à une mauvaise tolérance chez les patients, notamment en matière de tolérance infectieuse. En parallèle, la molécule expose à des effets indésirables tels que : des **réactions à la perfusion**, des **troubles hématologiques** (représentés par des neutropénies, anémies, thrombopénies), des **troubles gastro intestinaux** (nausées, vomissements), ou encore des **troubles neurologiques** (anxiété, troubles du sommeil).

III. Les succès et limites de l'immuno-chimiothérapie dans le cadre de la prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique

A. Le succès de l'immuno-chimiothérapie

1. La chimiothérapie standard : de faibles taux de rémissions complètes

Au cours des années 1960 - 1970, la stratégie thérapeutique qui visait à prendre en charge les patients était basée sur les **agents alkylants ou analogues de purines en monothérapie**. Dans ce contexte, le **chlorambucil (Chloraminophène®)** fût, pendant longtemps, le traitement de référence en première ligne thérapeutique en raison d'une **bonne tolérance** (avec un profil de toxicité restreint), d'un **faible coût d'utilisation** ainsi que d'une **administration par voie orale** (qui permettait de ne pas nuire de façon conséquente à la qualité de vie des patients). Cependant, les **faibles taux de rémissions complètes (RC) ainsi que l'apparition d'effets indésirables au long cours** avaient entraîné une **première révision de la stratégie thérapeutique**. Progressivement, c'est la fludarabine (Fludara®), pour laquelle, **d'importants taux de réponses globales** (conduisant à de nombreuses RC) furent mis en évidence, qui s'imposa dans l'arsenal thérapeutique en étant de plus en plus utilisée (55).

2. L'association entre immunothérapie et chimiothérapie : un avantage considérable pour les patients

Face aux limites de la chimiothérapie en monothérapie, des associations de traitements furent étudiées. C'est dans ce contexte, que la fludarabine (Fludara®) et la bendamustine (Levact®) ont pu faire preuve d'améliorations significatives sur la pathologie face au

chlorambucil (Chloraminophène®) en monothérapie. Par la suite, c'est la combinaison entre fludarabine (Fludara®) et cyclophosphamide (Endoxan®) qui a apporté les meilleurs résultats thérapeutiques pour les patients. Grâce à cette association, nous avons pu observer une **amélioration significative de la survie sans progression et de meilleurs taux de RC**.

Finalement, ce sont les années 1990s qui ont marquées un véritable tournant avec l'arrivée sur le marché du rituximab (Mabthera®). C'est au cours de l'année 2005, que les premiers résultats d'études cliniques mettant en évidence les effets de la combinaison fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) furent publiés ; marquant une **nouvelle réévaluation de la stratégie thérapeutique de la LLC**. En effet, une **augmentation significative de la survie sans progression** et de la **réponse globale** fût mise en évidence avec l'étude de phase III CLL8 (avec une médiane de survie sans progression de l'ordre de **56,8 mois pour l'association FCR** et de l'ordre de **32,9 mois pour l'association FC**). En parallèle, pour compléter les résultats très prometteurs de la trithérapie, l'étude a mis en évidence que la médiane de survie globale n'était pas atteinte sous FCR (20).

B. Les limites de cette stratégie thérapeutique

1. Une utilisation limitée à peu de patients

La chimiothérapie cytotoxique standard est associée à un large panel d'événements indésirables en lien avec le manque de spécificité de ces molécules envers les cellules leucémiques. En effet, de nombreux **effets myélosuppresseurs** ainsi que **d'autres événements indésirables graves** tels que des **cancers secondaires** (myélodysplasies, leucémies aigues myéloïdes) ont fréquemment été rencontrés chez des patients exposés à l'immuno-chimiothérapie.

Dans ce contexte, où nous nous trouvons face à une pathologie du sujet âgé, qui constitue généralement un patient présentant des comorbidités, l'usage de ces traitements cytotoxiques est limité à un nombre restreint d'usagers.

2. Une inefficacité face à certaines anomalies génétiques

En effet, la stratégie thérapeutique fondée sur l'usage de l'immuno-chimiothérapie est **inefficace en cas de mutation TP 53, de délétion 17p, de statut IgVH non muté ainsi que de mutation NOTCH1** (20). Dans de tels contextes, la trithérapie à base de FCR n'apporte aucune amélioration sur la survie globale des patients (14).

3. La persistance d'une maladie résiduelle à l'issue du traitement

Certaines thérapeutiques médicamenteuses à base d'immuno-chimiothérapie permettent d'obtenir une RC avec **disparition des cellules leucémiques dans le sang mais pas dans la moelle osseuse**.

4. Une efficacité clinique limitée dans le temps

De récentes études cliniques menées au long terme après recours au schéma thérapeutique FCR, ont montrées que seul 1/3 des patients présente une rémission clinique après 12 ans de traitement ; qu'environ 50% des patients ont vu la maladie progresser ou étaient réfractaires à ce schéma thérapeutique ; que 8% de patients en rémission sont décédés et que 7% des patients ont développé une leucémie aigüe ou un syndrome de Richter (21),

Chapitre III. La prise en charge à base de thérapies ciblées

Dans un contexte où les connaissances et savoirs relatifs aux mécanismes associés à l'**oncogénèse**, à la **prolifération cellulaire**, à l'**implication du microenvironnement médullaire** dans le développement de la LLC n'ont cessés de s'approfondir, de nouvelles thérapies faisant partie de ce que l'on nomme « **thérapies ciblées** » sont arrivées sur le marché.

I. De nouvelles perspectives constituant un espoir pour les patients

A. Un véritable besoin thérapeutique

Comme l'a explicité la partie présentant les limites de l'immuno-chimiothérapie, un véritable besoin thérapeutique a favorisé le développement de **thérapies moléculaires plus ciblées**. Les traitements récemment commercialisés ont apporté une alternative thérapeutique pour de nombreux patients présentant une LLC à **risque modéré ou élevé**, ou encore pour des patients **non répondeurs aux traitements traditionnels**.

B. Le tournant favorisé par de nouveaux agents de précision

L'arrivée de ces nouvelles thérapies constitue **un tournant dans la prise en charge des patients**, puisqu'en effet, ces thérapies permettent, par ailleurs, de **cibler des molécules spécifiques présentes à la surface des cellules leucémiques** en interrompant **leur croissance** ainsi que **leur prolifération**, tout en réduisant les effets néfastes pour les cellules saines de l'organisme. Ces thérapies ciblées sont des thérapies qui apportent aux patients une prise en charge plus adaptée aux différents profils de l'hémopathie. D'ailleurs, l'instauration d'un traitement reposera sur **l'analyse de l'ensemble des caractéristiques de la maladie** pour un patient donné de sorte à lui fournir une thérapie optimale.

C. De nouvelles voies d'interventions

En lien avec les éléments impliqués dans la physiopathologie de la LLC et notamment avec la **dérégulation de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B**, la **résistance à l'apoptose** de ces cellules d'origine B ; de nouvelles voies thérapeutiques ont vues le jour, comme des **inhibiteurs de la BTK**, des **inhibiteurs de la PI3K**, et des **inhibiteurs de la protéine anti-apoptotique BCL-2**.

II. La thérapie ciblée à base d'Imbruvica® : un inhibiteur de BTK de première génération

A. La spécialité thérapeutique Imbruvica®

1. Présentation de cette spécialité thérapeutique

L'ibrutinib correspond à une **molécule inhibitrice de la BTK** commercialisée sous le nom d'Imbruvica® par le laboratoire Janssen Cilag. Cette « *small molecule* » représentée **Figure 12**, est disponible auprès des usagers sous la forme de **gélules** dosées à 140 mg administrées par **voie orale**.

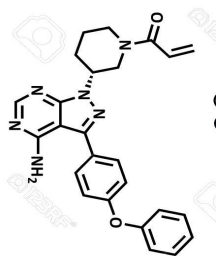


Figure 12 : Représentation moléculaire de l'ibrutinib (Imbruvica®) (62)

2. Imbruvica® d'un point de vue réglementaire

Imbruvica® a initialement été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États Unis en Novembre 2013 dans le cadre du **traitement du lymphome du manteau en deuxième ligne de traitement**. Par la suite, une **extension d'indication** fut accordée à

l'inhibiteur de BTK dans le cadre du **traitement de LLC en deuxième ligne de traitement** en Février 2014. L'AMM avait été attribuée grâce aux résultats cliniques fournis par l'étude de **phase II PCYC-1104**, ainsi que par les études de **Phase Ib-II (PCYC-1102)** et de **phase III RESONATE™ (PCYC-1112)**.

Quelques mois plus tard, une **AMM centralisée** lui fût attribuée par l'European Medicine Agency (EMA) à **l'échelle européenne** en Octobre 2014 dans le cadre de plusieurs indications thérapeutiques :

- Dans le traitement des adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement au préalable,
- Dans le traitement des adultes atteints d'une LLC en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP 53,

Depuis Novembre 2018, les patients peuvent avoir recours à large échelle à Imbruvica® puisque cette spécialité dispose d'une AMM dans **plus de 100 pays**. Néanmoins, en raison d'une mise sur le marché récente ainsi que d'un faible recul concernant son utilisation en pratique, ce médicament est inscrit sur la **liste des médicaments sous surveillance renforcée** et fait l'objet d'un **PGR** (Plan de Gestion de Risques).

3. L'usage de l'ibrutinib en pratique

L'inhibiteur de BTK de 1^{ère} génération est actuellement indiqué dans le **cadre de différentes situations pour le traitement de la LLC**. En effet, ce médicament dispose d'une indication **en monothérapie ou en association avec la bendamustine et le rituximab chez les patients ayant déjà été traités ; ainsi que d'une indication alternative en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab ou le rituximab chez les patients non précédemment traités**.

En ce qui concerne l'utilisation de ce traitement dans le cadre de la prise en charge de cette hémopathie, la posologie recommandée d'Imbruvica® est fixée à **420 mg/ jour jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une importante toxicité inacceptable**. Par ailleurs, face à une **insuffisance hépatique légère**, la posologie sera réduite à 280 mg/jour.

B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BTK

1. Un mécanisme d'action ciblant la physiopathologie de la LLC

Ces médicaments viennent inhiber l'action de la BTK qui est impliquée dans la **voie de signalisation du récepteur BCR** et du **récepteur des cytokines**. Comme indiqué **Figure 13**, l'ibrutinib forme une **liaison covalente** avec un résidu cystéine (présent en position 481) du **site actif de la BTK**, entraînant une **inhibition prolongée de son activité enzymatique**, et par conséquent, une **inhibition de la survie des cellules tumorales**. L'inhibition enzymatique associée à la prise d'ibrutinib altérera également, **l'interaction entre les cellules leucémiques d'origine B et leur microenvironnement cellulaire**. D'ailleurs, Imbruvica® dispose d'une **demi-vie faible au sein de l'organisme** et est capable d'établir avec l'enzyme, une **liaison irréversible**.

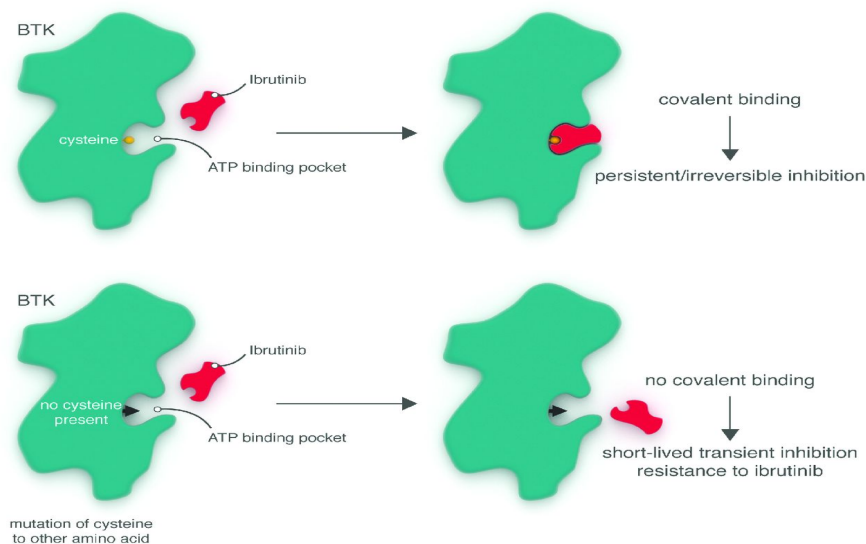


Figure 13 : Représentation de l'activité inhibitrice d'Imbruvica® sur la BTK (22)

Un point également important à noter est que l'administration de cette thérapie entraînera une **augmentation de la lymphocytose** lors des premières semaines de traitement, qui est généralement en lien avec **la réduction des adénopathies**.

2. Un mécanisme d'action pertinent pour le traitement d'autres pathologies

La voie de signalisation du récepteur BCR est également impliquée dans la physiologie d'autres hémopathies malignes à cellules B telles que le lymphome du manteau, le lymphome

à grande cellules B ou encore le lymphome folliculaire. Cette enzyme est ainsi une cible thérapeutique pertinente dans le cadre du traitement de ces différentes hémopathies mais également en ce qui concerne d'autres pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde.

C. L'efficacité de l'ibrutinib en clinique

1. L'essai clinique Résonate™ (PCYC-1112)

Cette étude a ouvert la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques avec une **efficacité de l'ibrutinib démontrée pour l'ensemble des patients, même ceux présentant une mutation TP 53 ou une délétion 17p**. L'étude **Résonate™** avait comme **objectif principal** d'évaluer les durées de **survie sans progression des patients en rechute ou réfractaires traités par ibrutinib ou par ofatumumab**. L'étude présentait comme objectif secondaire **d'évaluer le taux de réponses globales et la survie globale des patients**.

Cet essai randomisé de phase III a démontré que l'ibrutinib permettait d'obtenir des durées de survie sans progression et de survie globale supérieures à celle retrouvées avec l'ofatumumab. Après 9 mois de traitement, **85% des patients traités par ibrutinib ne présentaient pas de progression de la maladie** tandis que 50% des patients sous ofatumumab voyaient l'hémopathie progresser (**Figure 14**).

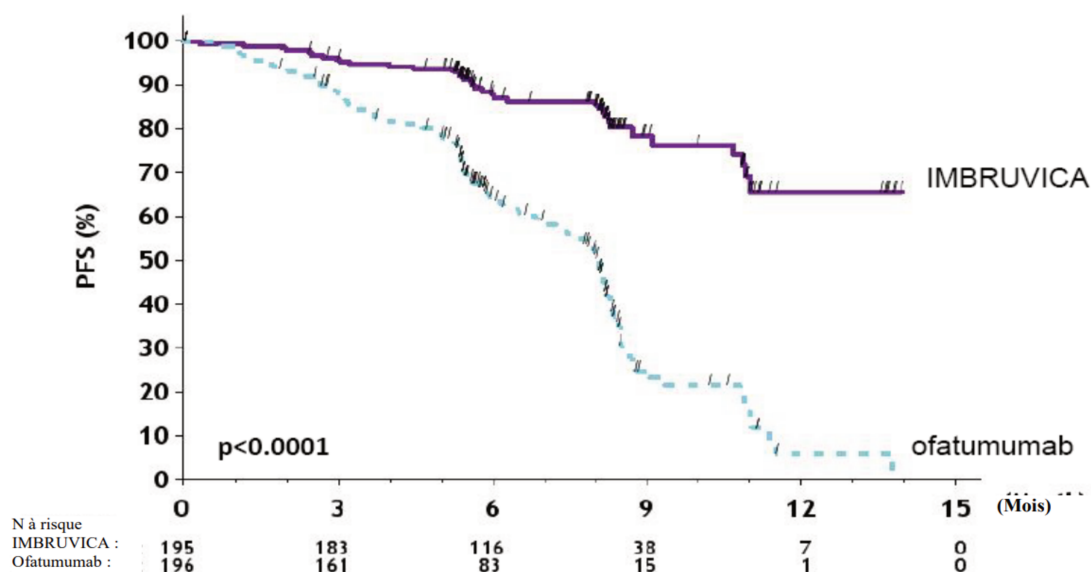


Figure 14 : Résultats de la survie sans progression dans l'étude RESONATE™ (23)

Après une période de suivi de 65 mois, l'étude a mis en évidence une **réduction du risque de décès ou de progression de la maladie de l'ordre de 85%** pour les patients qui avaient été traités par ibrutinib.

2. L'essai clinique Résonate-2™ (PYC1115-CA)

Dans l'essai Résonate-2™ de phase III, qui comparait l'efficacité de l'ibrutinib à celle du chlorambucil chez 269 patients **non précédemment traités et présentant une délétion 17p ou une mutation TP 53**, les résultats furent également très encourageants, en faveur de l'ibrutinib. L'étude clinique a mis en évidence que l'inhibiteur de BTK a permis d'obtenir une **diminution significative de 84% du risque de progression ou de décès**. En ce qui concerne la survie sans progression, elle a été établie à 27 mois à 88% dans le bras ibrutinib et à 30% dans le bras chlorambucil (**Figure 15**).

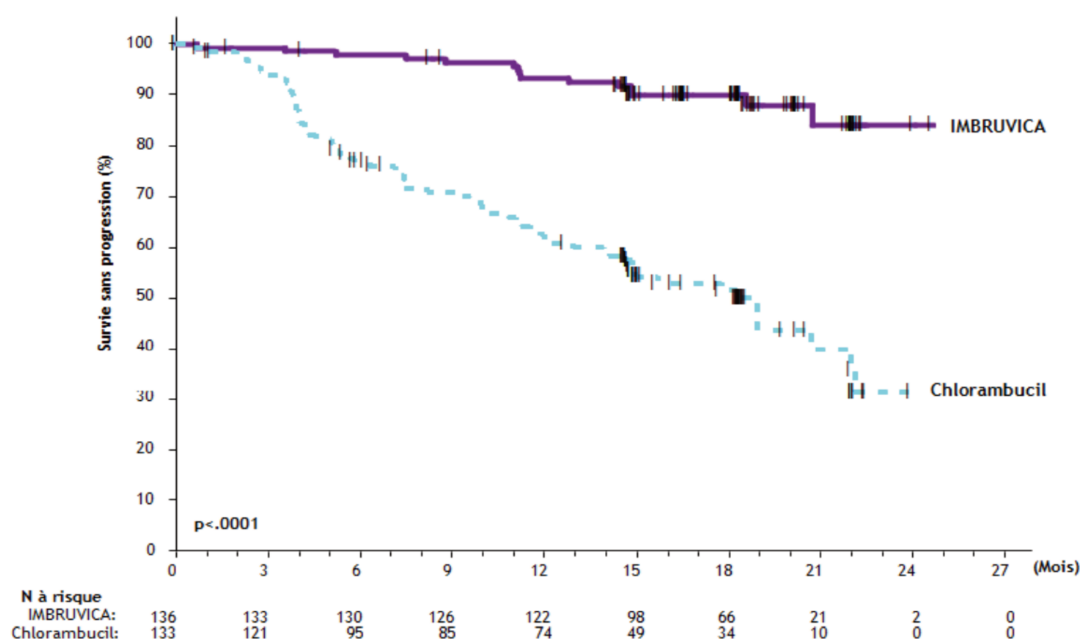


Figure 15 : Résultats en matière de survie sans progression dans Résonate-2™ (23)

D'ailleurs, cette étude présentait de nombreux avantages tels que la taille importante de l'échantillon ainsi que le fait d'avoir intégré des sujets âgés présentant des comorbidités associées à l'hémopathie. En raison d'une efficacité cliniquement démontrée avec une amélioration conséquente de la survie sans progression ainsi que d'un profil de tolérance favorable à son utilisation, **l'ibrutinib est désormais approuvé à large échelle pour les patients**.

D. La tolérance d'Imbruvica® chez les usagers

1. Une bonne tolérance générale mais de nombreux effets « off target »

Imbruvica® dispose d'une **bonne tolérance clinique chez les patients** comme en témoignent les données d'innocuité fournies par l'étude de vie réelle PCYC-1102/110347. Malgré une bonne tolérance générale, cette thérapie ciblée est tout de même associée à un certain nombre de limites en lien avec des effets « *off target* ». Lors du recours à Imbruvica®, **9 catégories enzymatiques de type tyrosine kinases** disposant d'un résidu cystéine **sont susceptibles d'être inhibées entraînant la survenue d'évènements indésirables.**

➤ L'inhibition des BTK présentes au sein des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes T et des monocytes

Cette inhibition a pour conséquence la survenue de **cytopénies** (de grades 3 et 4) et d'**infections**, essentiellement des voies respiratoires (pneumonies). Dans ce contexte, une **surveillance de la NFS** devra être réalisée **une fois par mois lors du traitement.**

➤ L'inhibition de la BTK et de la Tec kinase présentes en aval du récepteur plaquettaire au facteur de Willebrand

Cette inhibition a pour conséquence la survenue d'importants saignements, de **syndromes hémorragiques** chez 50% des patients lors des premiers mois de traitement (épistaxis, pétéchies, saignements gastro-intestinaux, hémorragies intracrâniennes, hématuries).

➤ L'inhibition de tyrosine kinases présentes dans les cardiomyocytes

Cette inhibition a pour conséquence la survenue de **troubles du rythme, de fibrillations auriculaires et des flutters auriculaires.** Dans ces conditions, tous les patients présentant des signes cliniques pouvant être associés à une fibrillation cardiaque, des d'arythmies et des fibrillations seront surveillés de façon périodique. En parallèle, d'autres

troubles de la circulation sanguine tels que de l'**hypertension artérielle** peuvent survenir de façon très fréquente pendant le traitement.

2. Les autres évènements indésirables

D'autres évènements indésirables ont été identifiés chez les patients lors du recours à Imbruvica® :

- Des **troubles digestifs et intestinaux** tels que des diarrhées transitoires présentes chez 58% des patients, de la constipation, des nausées et vomissements. Ces troubles sont, en effet, liés à la **perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal** et à la **rupture de l'équilibre des cellules immunitaires intestinales**.
- Des **atteintes hépatiques** :
 - Lors de l'extension d'utilisation d'Imbruvica®, des atteintes **hépatiques aiguës** ainsi que des **réactivations du virus de l'hépatite B** ont été observées chez les usagers. Le délai d'apparition de ces atteintes hépatiques s'étend de quelques semaines à quelques mois après utilisation (des cas ont été répertoriés après 9 mois d'utilisation d'ibrutinib).
 - Ainsi, pour les patients qui seront amenés à recevoir cette spécialité thérapeutique au long cours, un dépistage (à l'aide d'un test sanguin) du virus de l'hépatite B devra être réalisé avant initiation du traitement. En cas de résultat positif, une prophylaxie antivirale sera mise en place.
- Des **troubles musculosquelettiques** : douleurs, courbatures, arthralgies,
- Des **tumeurs bénignes et malignes** : cancer cutané non mélanomateux, cancer basocellulaire, cancer épidermoïde,
- Des **troubles du métabolisme et troubles de la nutrition** : hyperuricémies ou SLT (évènement peu fréquent),
- Des **troubles du système nerveux** :_avec des sensations de vertiges ou de neuropathies périphériques,
- Des **troubles oculaires** avec apparition de troubles de la vision,

E. L'usage d'Imbruvica® en pratique

1. Une surveillance particulière face aux interactions médicamenteuses

Une attention particulière devra être portée sur les **interactions médicamenteuses** qui seraient susceptibles de modifier la concentration sanguine de l'inhibiteur de BTK **principalement métabolisé par les enzymes 3A4 du cytochrome P450**.

➤ Imbruvica® et inhibiteurs de CYP 3A4

En cas d'utilisation **d'inhibiteurs puissants ou modérés de CYP 3A4**, l'exposition de l'ibrutinib est augmentée ce qui entraîne une exacerbation de sa toxicité. En cas de recours à un inhibiteur puissant, le **clinicien devra réduire la posologie d'Imbruvica® ou interrompre ce traitement de manière temporaire** (au maximum 7 jours). Ainsi, la meilleure option est d'éviter la prise concomitante d'inhibiteurs puissants du 3A4 (kétoconazole, clarithromycine, ritonavir...). En parallèle, lors du recours à des inhibiteurs modérés de cette isoforme enzymatique (fluconazole, érythromycine...), la posologie d'Imbruvica® sera réduite temporairement à 280 mg (pendant toute la durée de l'utilisation de l'inhibiteur). En effet, lors de l'usage de cette thérapie ciblée, une éducation thérapeutique des patients devra être mise en place par les professionnels de santé à l'instauration du traitement pour obtenir une gestion optimale de la thérapeutique. Lors de l'éducation du patient, il lui sera conseillé d'éviter le jus d'**orange amère et de pamplemousse** pendant toute la durée de la prise en charge par ibrutinib.

➤ Imbruvica® et inducteurs de CYP 3A4

De façon complémentaire, l'utilisation concomitante de molécules inductrices du CYP 3A4 peut entraîner une **diminution de l'exposition à l'ibrutinib** et par conséquent est susceptible de réduire l'efficacité de la thérapie ciblée. De cette manière, l'administration concomitante d'inducteurs puissants et modérés (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine) du CYP 3A4 est à proscrire. De même, les préparations à base de millepertuis sont formellement contre-indiquées pendant le traitement, et par conséquent, une alternative thérapeutique sera privilégiée durant toute la durée de la prise en charge.

Lors du recours à Imbruvica®, le clinicien veillera à ce qu'aucun inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ne soit prescrit à son patient : dans ce contexte, une alternative à base de ranitidine pourra être proposée.

2. Les contre-indications à l'usage d'Imbruvica®

Il est important de savoir qu'en pratique, l'ibrutinib est une molécule contre-indiquée dans certaines situations. Ainsi, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'**hypersensibilité soit à la substance active ou à un de ses excipients** ; en cas d'hypersensibilité aux **pipéridines**. En parallèle, il s'agit d'un traitement qui ne doit pas être utilisé pendant la **grossesse**, pendant **l'allaitement**, chez le nouveau-né, l'enfant et le jeune adulte âgé de 15 à 17 ans.

D'autres situations contre-indiquent le recours à l'inhibiteur de BTK ; il s'agit de l'administration concomitante d'**anti-vitamines K**. En effet, l'association de l'inhibiteur de BTK à un traitement anticoagulant ou antiagrégant peut entraîner la survenue d'un syndrome hémorragique. Imbruvica® peut tout de même être associé à l'aspirine ou aux nouveaux anticoagulants oraux.

3. Les précautions d'emplois associées à l'ibrutinib

Ainsi, face aux **événements hémorragiques susceptibles de survenir pendant le traitement**, il faudra être vigilant lors de l'utilisation concomitante d'anticoagulants ou de médicaments inhibant l'agrégation plaquettaire. Il faudra également être vigilant avec les compléments à base d'huile de poisson ou de vitamine E qui devront être évités.

En parallèle, Imbruvica® devra être interrompu pendant une durée de 3 à 7 jours avant et après toute chirurgie.

Face **au risque de leucostase**, il faudra être vigilant et surveiller étroitement le patient. Ainsi, un arrêt temporaire de l'inhibiteur de BTK, tout comme des soins de supports incluant une hydratation et/ou cytoréduction, pourront être envisagés.

Face **au risque de rupture splénique**, il sera nécessaire de surveiller étroitement les douleurs abdominales qui pourraient être perçues par le patient. Il faudra également surveiller

le patient face au risque de cancer cutané non mélanomateux ainsi que face au risque de cytopénies (une NFS sera réalisée mensuellement).

III. La thérapie ciblée à base de Zydelig® : un inhibiteur de PI3K de première génération

A. La spécialité thérapeutique Zydelig®

1. Présentation de cette spécialité thérapeutique

L'idéalisib (Zydelig®), est une molécule ciblée commercialisée par le laboratoire Gilead. Elle correspond à la seconde molécule inhibitrice de tyrosine kinase ayant obtenu une AMM dans le traitement de la LLC, ainsi qu'au « *first in class* » des inhibiteurs de phosphatidylinositol-3 Kinase δ . Cette spécialité thérapeutique représentée **Figure 16** est disponible sous la forme de **comprimés** (dosés à 100mg et à 150mg) **administrés par voie orale**.

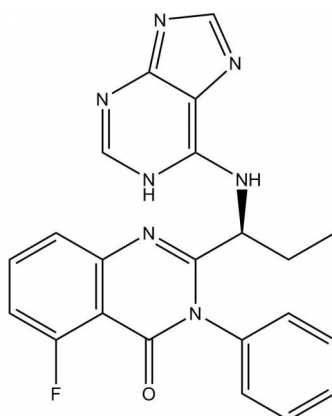


Figure 16 : Représentation moléculaire de l'idéalisib (Zydelig®) (63)

2. L'historique réglementaire du Zydelig®

A l'étranger, une première approbation fût accordée au Zydelig® en Janvier 2014 dans le cadre du **traitement du lymphome non hodgkinien**, puis en Juillet 2014, une **extension d'indication** lui fût délivrée dans le cadre du **traitement des rechutes de la LLC**. À l'échelle française, le Zydelig® a bénéficié, dans un premier temps, d'une **ATU de cohorte en association avec le rituximab** dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC en cas de rechute ou de progression de la maladie après deux lignes thérapeutiques. Cette ATU a

également été attribuée en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP 53 pour lesquels la chimio-immunothérapie traditionnelle n'est pas indiquée.

Plus tard, en Juillet 2014, l'EMA a rendu un avis favorable quant à l'AMM du Zydelig® dans le cadre des indications citées précédemment. C'est ainsi que, le 18 Septembre 2014, une **AMM européenne fût accordée** à ce médicament pour le traitement :

- Des adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première ligne pour les patients présentant une délétion 17p en association avec le rituximab,
- En monothérapie des adultes atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement,

En Août 2016, une attention particulière s'est portée sur Zydelig® en raison de **sa toxicité non négligeable** (4) (24). Par ailleurs, ce médicament est inscrit sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée en raison d'un faible recul concernant son utilisation et fait l'objet d'un **PGR**.

3. L'usage du Zydelig® en pratique

Actuellement, Zydelig® présente une indication **en association avec le rituximab** pour traiter les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur. Cette spécialité thérapeutique est également indiquée **en association avec le rituximab en première intention en cas de délétion 17p ou de mutation TP 53**. En ce qui concerne son utilisation dans le cadre de la LLC, ce traitement est administré à une posologie équivalente à 150 mg à prendre deux fois/jour. **Cette thérapeutique sera proposée jusqu'à progression de la maladie ou lors de la survenue d'une toxicité inacceptable, trop importante pour le patient.**

Par ailleurs, le traitement à base de cette thérapie ciblée sera suspendu lors de situations particulières comme lors d'une augmentation des transaminases supérieure à 5 fois la normale et/ou de signe d'insuffisance hépatique. Dans ce contexte, le traitement à base d'idéalisib devra être suspendu et pourra être réinstauré une fois que l'augmentation des transaminases sera inférieure à 2 fois la normale. En parallèle, ce traitement devra être suspendu en cas de diarrhée ou colite sévère, de suspicion de pneumopathie, d'éruption cutanée sévère, de taux de neutrophiles inférieur à 500/mm³.

B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de PI3K- δ

1. L'enclenchement de l'apoptose des cellules leucémiques

L'idéalisib exerce une fonction inhibitrice de la PI3K- δ , une **enzyme suractivée dans la LLC**. En inhibant cette activité enzymatique, l'activation de la cascade de signalisation du récepteur BCR sera interrompue et **l'apoptose des cellules leucémiques d'origine B** sera enclenchée (**Figure 17**).

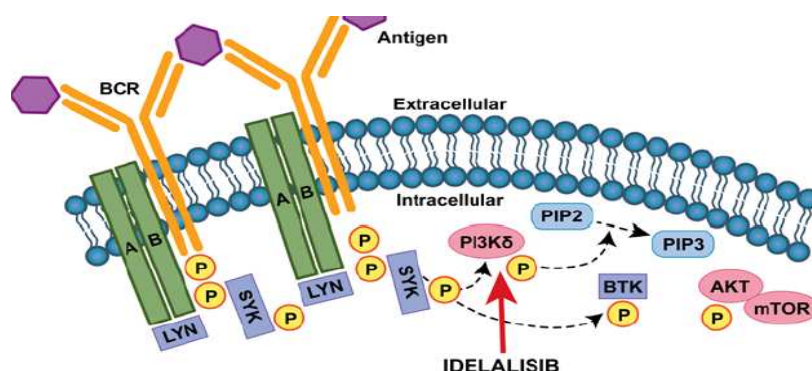


Figure 17 : Représentation du mécanisme d'action de l'idéalisib (25)

2. Le relargage des lymphocytes vers la circulation sanguine

L'administration d'idéalisib entraîne également une **redistribution des cellules leucémiques présentes dans les tissus vers la circulation sanguine**. Par conséquent, une lymphocytose sera attendue lors de ce traitement.

C. L'efficacité de l'idéalisib en clinique

L'étude de phase III GS-US-312-0116 menée chez **220 patients** avait pour objectif d'étudier l'efficacité de l'idéalisib en association au rituximab dans le cadre du traitement de la LLC chez des patients en rechute précoce. En ce qui concerne l'efficacité de l'idéalisib, le taux de réponse globale était de l'ordre de **77% pour le bras idéalisib + rituximab et de l'ordre de 15% dans le bras comparateur associant le rituximab à un placebo**. La survie sans progression médiane présentée en **Figure 18** était estimée à **19,4 mois dans le bras idéalisib**

+ rituximab et à 6,5 mois dans bras rituximab + placebo (la ligne continue représentant le bras idéalisisb + rituximab et la ligne discontinue représentant le bras rituximab + placebo).

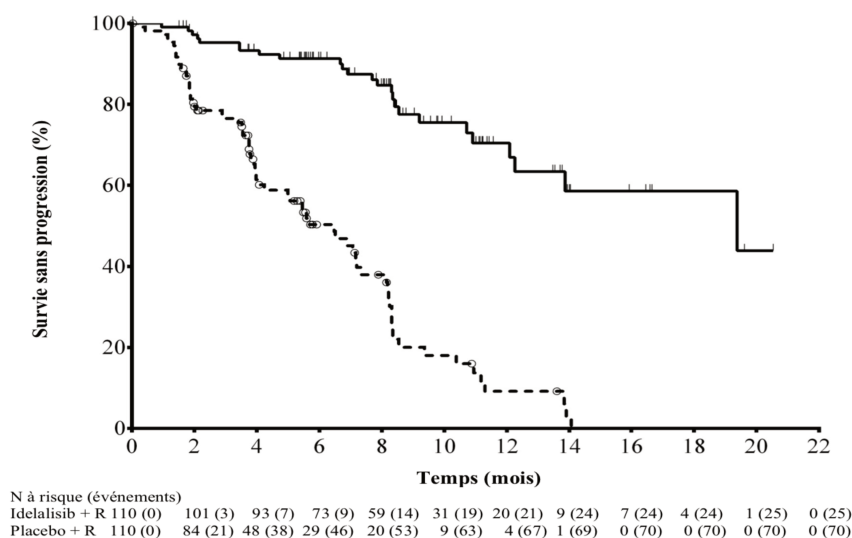


Figure 18 : Courbe de survie sans progression (%) dans l'étude GS-US-312-0116 (26)

Finalement, les résultats de cette étude mettent en évidence une **différence significative concernant la survie globale des patients traités par idéalisisb**. En effet, la médiane de celle-ci était estimée à 20,8 mois pour le bras rituximab + placebo et était non atteinte pour le bras rituximab + idéalisisb.

D. *La tolérance du Zydelig® chez les usagers*

Au cours des essais cliniques, des événements indésirables tels que de la **fatigue**, de la **pyrexie**, des **troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées), de la **toux** et une **dyspnée** ont fréquemment été répertoriés chez les usagers.

En parallèle, d'autres événements indésirables ont été perçus chez les patients, il s'agit notamment d'**infections bactériennes, fongiques, virales**. En effet, des infections sévères ont été répertoriées plus fréquemment sous idéalisisb en comparaison au placebo lors d'essais cliniques. Dans ce contexte, les événements respiratoires et sceptiques constituaient les événements les plus rencontrés chez les patients avec la survenue de pneumopathies.

De plus, des événements indésirables **d'ordre hématologique** ont également été répertoriés lors des essais cliniques avec la survenue de **neutropénies très fréquentes**. Des neutropénies < 0.9 G/L ont été observées dans 34% des cas en comparaison au placebo (22%

des cas) (26). Face à ce risque, une NFS devra par conséquent être réalisée toutes les deux semaines lors des 6 premiers mois de traitement et au moins une fois par semaine chez les patients présentant un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 G/L mais également des lymphocytoses.

D'autres événements indésirables tels que des **affections cutanées** ont également été observés chez les usagers avec la survenue **d'éruptions cutanées** (bien souvent d'intensité légère à modérée) qui ont entraîné l'arrêt du traitement. En parallèle, de rares événements de type Syndrome de Stevens- Johnson et Syndrome de Lyell ont été associés à l'usage de cette spécialité pharmaceutique.

Pour terminer, l'idéalisib est susceptible d'entraîner la survenue d'événements indésirables hépatobiliaires matérialisés par des élévations des transaminases, ou encore par des lésions hépatocellulaires.

Au regard de son profil de tolérance et de l'importante toxicité potentielle du principe actif, le Zydelig® constitue un médicament à utiliser avec une certaine précaution.

E. L'usage du Zydelig® en pratique

1. Une surveillance particulière face aux interactions médicamenteuses

La métabolisation du Zydelig® étant principalement réalisée par l'intermédiaire d'une enzyme de type **aldéhyde réductase**, mais également par un **processus de glucuroconjugaison** (UGT1A4) et d'intervention du **cytochrome 3A4** ; l'utilisation concomitante de certains médicaments peut avoir un impact sur la pharmacocinétique de cette thérapie ciblée.

➤ Zydelig® et inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante **d'inducteurs modérés ou puissants de cytochromes 3A4** (rifampicine, phénytoïne, millepertuis, cabarmazépine) **doit être évitée pendant le traitement** à base de Zydelig® en raison d'une potentielle réduction de l'efficacité de la molécule dans le cadre de la LLC.

➤ Zydelig® et inhibiteurs du CYP3A4/ de Glycoprotéine P

Néanmoins, **aucun ajustement de posologie du Zydelig®** ne devra être prévu en cas d'administration concomitante d'inhibiteur de CYP 3A4 ou de glycoprotéine-P. Cependant, une **surveillance étroite des événements indésirables** devra être mise en place en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

2. Les contre-indications à l'usage du Zydelig®

L'idéalisib est une molécule **contre indiquée dans le cadre de diverses situations**, et plus particulièrement en cas d'**hypersensibilité à la molécule ou à un excipient**, ou en cas d'**hypersensibilité à la classe thérapeutique de quinazolines**. En parallèle, ce médicament est contre-indiqué lors de la **grossesse, de l'allaitement** et devant tout contexte **d'infection systémique**.

3. Les précautions d'emploi lors du recours au Zydelig®

Lors du recours à cette thérapie ciblée, une **surveillance clinico-biologique** devra être **instaurée chez les patients** :

- Une NFS sera réalisée **toutes les deux semaines au minimum pendant les 6 premiers mois de traitement**, puis, sera réalisée au moins une fois par semaine si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1000/mm³,
- Une surveillance étroite devra également être mise en place pour éviter la survenue **d'infections de type CMV**,

IV. La thérapie ciblée à base de Venclyxto® : un inhibiteur de BCL-2 de troisième génération

A. La spécialité thérapeutique Venclyxto®

1. Présentation de cette spécialité thérapeutique

Le vénétoclax (Venclyxto®) appartient également à ce que l'on nomme « *thérapie ciblée* » et correspond à **une puissante molécule inhibitrice de la protéine anti-apoptotique BCL-2** commercialisée par le laboratoire Abbvie (**Figure 19**). Ce médicament est disponible sous forme de **comprimés** (dosés à 10, 50 et 100 mg) et dispose dans le cadre de la LLC, d'un **schéma posologique tout à fait singulier** (qui sera détaillé par la suite).

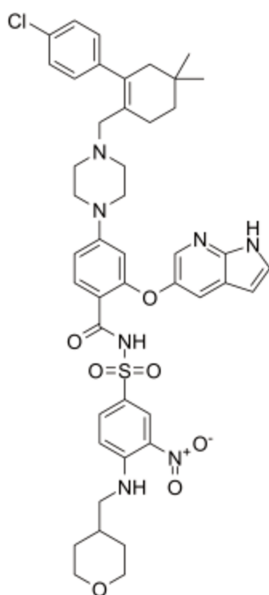


Figure 19 : Représentation moléculaire du vénétoclax (Venclyxto®) (64)

2. Historique réglementaire du Venclyxto®

La spécialité pharmaceutique Venclyxto® dispose de la désignation de « *médicament orphelin* » depuis Décembre 2012 et constitue le premier médicament approuvé par les autorités compétentes comme inhibiteur de la protéine BCL-2. Aux États-Unis, la spécialité pharmaceutique Venclexta® fût approuvée par la FDA en Avril 2016 dans le cadre d'une

procédure de mise sur le marché accélérée dans le traitement de la LLC de l'adulte précédemment traité présentant une mutation de type TP 53 (28).

A l'échelle européenne, en Décembre 2016, l'EMA a attribué une AMM au Venclyxto® dans le cadre du traitement de la LLC en rechute ou réfractaire (29). Puis en Juin 2018, cette même spécialité pharmaceutique fût approuvée par la FDA en association avec le rituximab (Mabthera®) dans le traitement de la LLC en deuxième ligne pour des patients présentant ou non une anomalie de TP 53 (30).

Venclyxto® est actuellement inscrit sur la **liste des médicaments sous surveillance renforcée** en raison d'un faible recul concernant son utilisation. Au même titre que pour Imbruvica® et Zydelig®, Venclyxto® est une spécialité thérapeutique faisant l'objet d'un PGR.

3. Le recours à Venclyxto® en pratique

Actuellement, ce médicament est indiqué dans le traitement de la LLC dans le cadre de plusieurs situations :

- En monothérapie, chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP 53 inéligibles ou réfractaires à la thérapie ciblée par inhibiteur de BTK (Imbruvica®),
- En monothérapie, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP 53 réfractaires à la chimio-immunothérapie et à un inhibiteur de récepteur à cellules B,
- En association au rituximab dans le contexte où les patients ont déjà reçu au moins un traitement antérieur,
- En association avec l'obinutuzumab, en première intention chez les patients non précédemment traités,

B. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de BCL-2

La protéine anti-apoptotique BCL-2 dispose d'une importante activité de contrôle dans le processus d'apoptose cellulaire, et agit comme **médiateur de la survie tumorale**. Dans ce contexte, cette protéine apparaît comme une cible pertinente pour des inhibiteurs capables de se lier de façon sélective à leur domaine BH3 pour rétablir l'équilibre apoptotique. Face à cette voie d'intervention d'intérêt, des inhibiteurs de première génération non sélectifs de la

famille protéique BCL-2 (obatoclax) et des inhibiteurs de seconde génération ont été étudiés en clinique (navitoclax). Le manque de sélectivité des deux générations impactait la qualité de vie des patients. C'est dans ce contexte, que le vénétoclax (Venclyxto®), un inhibiteur de BCL-2 de troisième génération fût développé par le laboratoire Abbvie. Ce médicament est en effet capable d'induire une perméabilisation de la membrane mitochondriale externe qui entraîne l'activation des caspases et finalement l'apoptose des cellules tumorales (**Figure 20**).

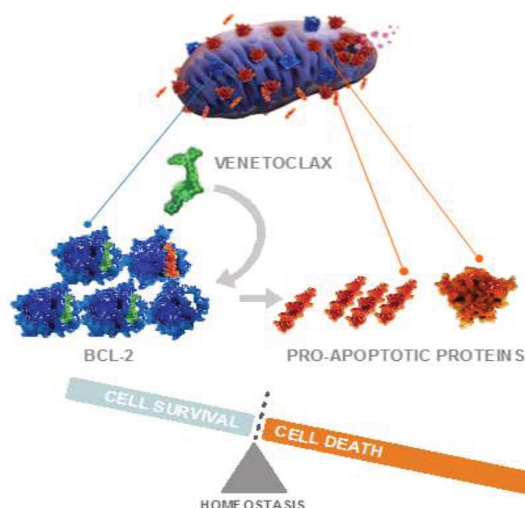


Figure 20 : Représentation du mécanisme d'action du vénétoclax (31)

C. L'efficacité du vénétoclax en clinique

1. Un intérêt clinique important : des réponses cliniques durables

Le vénétoclax (Venclyxto®) constitue une thérapie ciblée présentant un intérêt clinique important puisque cette molécule permet d'obtenir **d'excellentes réponses thérapeutiques** et plus particulièrement la négativité de la maladie résiduelle détectable (**MRD**). Obtenir d'importants taux de MRD négatives confère un **avantage considérable aux patients** qui ont alors la chance de bénéficier de **réponses cliniques durables dans le temps**.

2. Une amélioration des durées de survie sans progression

L'étude clinique de phase III, Murano, menée chez des patients **en rechute** dans le but d'évaluer **l'efficacité et la toxicité** du Venclyxto® a permis de comparer l'association rituximab + bendamustine à celle du rituximab + vénétoclax. Cette étude a mis en évidence des résultats tout à fait pertinents pour l'association à base de vénétoclax dans le cadre du traitement

de la LLC. Ainsi, à 36 mois, 71% des patients sous vénétoclax + rituximab et seulement 15% des patients traités par chimio-immunothérapie traditionnelle avaient survécu sans progression (Figure 21).

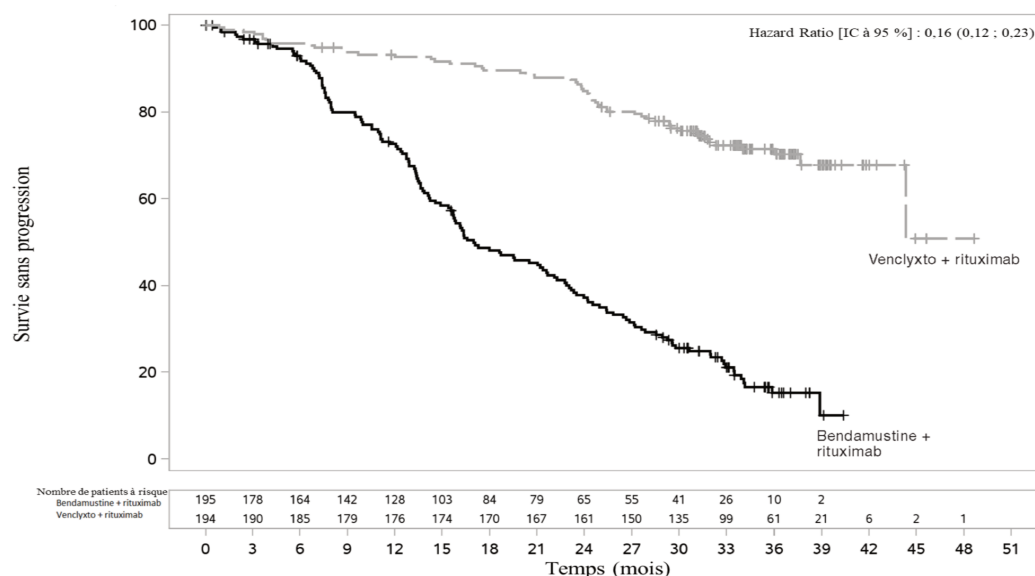


Figure 21 : Courbes représentant la survie sans progression des patients traités dans l'étude Murano™ (32)

3. Une amélioration de la survie globale

En parallèle, l'association vénétoclax + rituximab a été associée à un bénéfice considérable pour les patients en matière de survie globale puisqu'elle était estimée à 88% contre 79,5% pour le bras comparatif. Après un suivi de 24 mois, 2,4% des patients sous vénétoclax présentaient une MRD indétectable (33).

Bien que cette molécule semble présenter un grand intérêt dans le cadre de la prise en charge de la LLC, son usage est associé à des limites en pratique. De même, de nombreuses résistances à ce traitement ont été répertoriées ce qui constitue une problématique en matière d'alternatives thérapeutiques à proposer aux patients.

D. La tolérance du Venclyxto® chez les usagers

1. Les effets indésirables associés au vénétoclax

Le traitement à base du vénétoclax est susceptible d'entraîner la survenue **d'infections chez les usagers** et notamment des **infections des voies respiratoires supérieures** ainsi que des pneumonies. D'autres types d'infections telles que des septicémies peuvent survenir lors du traitement.

Des évènements indésirables **hématologiques et du système lymphatique** comme des neutropénies, anémies ou lymphopénies, peuvent également être représentés chez les patients tout comme des **troubles du métabolisme et de la nutrition**. Ces derniers effets ont d'ailleurs été rapportés de manière très fréquente pour les hyperkaliémies, hyperphosphatémies, hypocalcémie) et de manière fréquente pour les hyperuricémies,

Enfin, d'autres troubles comme des **troubles gastro-intestinaux** (diarrhées, nausées, vomissements, constipations) et des **troubles généraux**, tels que de la fatigue, peuvent fréquemment être perçus chez les usagers.

2. Le risque de survenue de syndrome de lyse tumorale

Au-delà des effets indésirables détaillés précédemment, Venclyxto® est susceptible d'exposer les patients qui en font l'usage à des **effets indésirables graves**, parfois même d'issue fatale avec le risque de survenue de SLT. Ce risque est particulièrement présent lors des **5 premières semaines de traitement**, et est lié à une **importante diminution rapide du nombre de cellules tumorales**.

Face à ce risque, **Venclyxto®** correspond à un traitement médicamenteux qui sera administré **en milieu hospitalier** selon un schéma posologique spécifique. Ce schéma thérapeutique présenté dans le **Tableau VII** a pour but de préserver le patient de tout risque de survenue de SLT en diminuant la masse tumorale de manière progressive. Ainsi, les doses administrées quotidiennement au patient augmenteront progressivement au cours des 5 premières semaines de traitement lors de la phase de titration.

Tableau VII : Schéma posologique du vénétoclax (Venclyxto®)

Semaine de traitement	Dose en mg de vénétoclax (Venclyxto®) à administrer quotidiennement au patient
1	20
2	50
3	100
4	200
Dès la semaine 5	4000

Ainsi, au regard de ces éléments et avant d'instaurer le traitement, **un suivi personnalisé et une évaluation du risque de survenue d'un SLT seront menés par le professionnel de santé**. Des mesures de prophylaxie pourront être indiquées, au cas par cas, selon l'importance de la masse tumorale du patient (évaluée par un examen clinique et radiologique et par des paramètres biochimiques tumoraux). En parallèle, **une évaluation des comorbidités associées à l'hémopathie** sera mise en place en analysant notamment l'état de la fonction rénale. D'ailleurs, en cas d'altération de cette fonction et de clairance de la créatinine < 80 mL/min, la posologie de l'inhibiteur de BCL-2 devra être diminuée.

Une fois le traitement à base d'inhibiteur de BCL-2 instauré, des **mesures prophylactiques seront proposées au patient** :

- Une hydratation suffisante dès le début de la phase de titration est fondamentale pour le patient puisque l'hydratation cellulaire permet de réduire le risque de SLT. Il est conseillé au patient de consommer un 1,5 L d'eau par jour lors de la phase d'initiation du traitement. En cas de risque élevé de SLT ou pour des patients nécessitant une supplémentation d'hydratation, des solutés intraveineux seront administrés aux patients.
- L'initiation d'un traitement à base d'agents hypo-uricémiants sera mise en œuvre 2 à 3 jours avant le début du traitement par vénétoclax en cas de taux important d'acide urique ou en cas de risque élevé de SLT.

En cas de survenue de SLT ou d'événements indésirables non hématologiques sévères malgré la mise en place d'une prophylaxie, des modifications de posologies du Venclycto® seront envisagées.

E. L'usage de Venclyxto® en pratique

1. Une surveillance face aux interactions médicamenteuses

Venclyxto® étant **principalement métabolisé par les enzymes des cytochromes CYP 3A4**, certains agents et médicaments sont susceptibles de modifier ses concentrations plasmatiques.

➤ Venclyxto® et inhibiteurs du CYP 3A4

Lors de l'initiation du traitement par Venclyxto® et de la phase de titration, l'administration concomitante **d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4** (itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, ritonavir) **sera contre-indiquée chez les patients, et l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP 3A4** (ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil) **devra être évitée**. Ainsi, la consommation d'aliments à base d'agrumes tels que le pamplemousse doit également être évitée au cours du traitement à base de cette thérapie ciblée.

➤ Venclyxto® et inducteurs du CYP 3A4

L'administration d'inducteurs puissants (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine) ou modérés (bosantan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) doit être évitée pendant le traitement. En parallèle, le recours au millepertuis doit également être évité pendant toute la durée du traitement par Venclyxto®.

➤ Venclyxto® et inhibiteurs de la PGP / de la BCRP

Lors de l'initiation du traitement et de la phase de titration, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PGP et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) doit être évitée.

➤ Les autres interactions médicamenteuses

Le vénétoclax peut être sujet à des interactions avec d'autres molécules telles que l'azithromycine (dans ce contexte, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'un recours de courte durée) ; les chélateurs d'acides biliaires (leur administration n'est pas recommandée pendant la durée du traitement par l'inhibiteur de BCL-2 puisque son absorption peut en être altérée) ; les anti-vitamines K (une surveillance particulièrement étroite de l'INR devra être réalisée chez le patient).

2. Les contre-indications associées au Venclyxto®

Cette thérapie ciblée est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule active ou à un excipient, ainsi qu'en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP 3A4 au début du traitement et pendant la phase de titration et pour terminer, en cas d'administration concomitante avec des médicaments à base de millepertuis.

3. Les précautions d'emploi en lien avec son usage

Lors du recours à ce traitement médicamenteux et face au risque de neutropénies sévère, l'héogramme devra être surveillé de manière mensuelle pendant le traitement. En parallèle, en ce qui concerne la vaccination de l'usager, pendant toute la durée du traitement, les vaccins vivants ne devront pas être administrés.

Chapitre IV. La stratégie thérapeutique et le parcours de soins d'aujourd'hui

I. L'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse

Une fois que le **diagnostic de la LLC sera posé avec certitude**, que le **stade clinique et le pronostic seront déterminés** (sur la base des différents examens cliniques, sanguins et d'imagerie) ; une réflexion sera menée par l'hématologue sur la thérapeutique à mettre en place.

A. Les éléments favorisant l'initiation d'un traitement

L'hématologue procédera à l'initiation d'un traitement médicamenteux face à une **maladie active** pouvant se caractériser par : un envahissement **de la moelle osseuse** (présence d'une anémie ou thrombopénie) ; une **splénomégalie** ; une **adénopathie** ; une **lymphocytose progressive** ; des **complications auto-immunes** ; une **atteinte extranodale symptomatique ou fonctionnelle** ; des **symptômes cliniquement évocateurs de l'hémopathie** (c'est-à-dire une perte de poids supérieure à 10% lors des 6 derniers mois, une fatigue importante, de la fièvre, des sueurs nocturnes...).

B. L'importance de l'étude du dossier du patient

Avant d'initier un traitement, le médecin déterminera la thérapeutique la plus adaptée à son patient en se basant principalement, **sur son âge et sur son état général**.

1. L'étude de l'état général du patient

Dans ce contexte, l'hématologue calculera le **CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score de chaque patient** qui inclus les facteurs de comorbidités associés à la LLC pour distinguer le patient « *fit* » du patient « *unfit* ». Le **patient dit « *Fit* » est un patient qui ne présente pas de comorbidités** et qui pourra, par conséquent, se voir proposer une stratégie thérapeutique fondée sur l'usage de **l'immuno-chimiothérapie**.

En parallèle, le **patient dit « unfit » est un patient qui dispose de comorbidités et/ou qui est considéré comme « âgé »**. Ce patient aura plus de **difficultés à supporter un traitement associé à une mauvaise tolérance et présentera plus de risques d’être confronté à des événements indésirables**. Dans ce contexte, il lui sera proposé un traitement distinct de l’immuno-chimiothérapie afin de lui garantir une qualité de vie plus appréciable et optimale.

2. L’étude approfondie du dossier médical

➤ L’étude de la clinique

De façon complémentaire, le dossier médical du patient sera analysé avec attention pour y vérifier l’absence ou la présence de **maladies auto-immunes** (comme par exemple des anémies auto-immunes) ainsi que l’état de la **fonction rénale**. L’élimination d’un grand nombre de médicaments s’effectuant par voie rénale, une altération de cette fonction peut avoir pour conséquence une accumulation de ces médicaments dans la circulation sanguine pouvant être à l’origine de potentiels événements indésirables.

➤ La recherche de l’expression de marqueurs génétiques

Le premier critère que le clinicien étudiera est **la présence ou l’absence d’une délétion 17p ou de mutations touchant TP 53**. La recherche de ces anomalies est essentielle pour une prise en charge thérapeutique optimale puisque leur présence a pour conséquence des **durées de survie globale et de survie sans progression plus courtes lors du recours à un traitement à base de chimio-immunothérapie**. Le second critère biologique que le clinicien étudiera est le **statut mutationnel IgVH**. En cas de mutation de ce gène, une longue durée de survie sans progression est associée lors du recours à un traitement à base de FCR. En parallèle, une étude en cytométrie de flux sera réalisée afin d’évaluer l’expression de marqueurs pronostiques tels que CD 38, ZAP-70 ou CD 49.

➤ L’étude d’autres paramètres biologiques

En parallèle, une série d’analyses complémentaires seront réalisées chez le patient pour un meilleur pronostic. À la suite de l’instauration des classifications RAI et BINET il y a près de quatre décennies, d’importantes évolutions ont eu lieu concernant l’usage des critères

pronostiques. Aujourd'hui, avant d'initier une thérapeutique, le **temps de doublement des lymphocytes** ; le **taux de lactate déshydrogénase**, mais également de **β2 microglobuline** et de **thymidine kinase** seront étudiés.

II. La thérapie ciblée en première ligne de traitement : une place grandissante (4)

A. Le traitement des patients à mauvais pronostic avec une anomalie de TP 53 ou une délétion 17p

1. Les inhibiteurs de BTK en monothérapie en première intention

➤ Une opportunité thérapeutique pour les patients

Le développement des **inhibiteurs du récepteur BCR** et plus particulièrement de **l'ibrutinib (Imbruvica®)** a permis de proposer aux patients avec un mauvais pronostic une opportunité thérapeutique pertinente face à la chimio-immunothérapie traditionnelle qui limitait les **durées de survies sans progression et de survies globales (16)**.

Ainsi, de nos jours, face à cette situation clinique, ce sont les inhibiteurs de BCR qui seront indiqués. L'ibrutinib (Imbruvica®) est alors recommandé en monothérapie pour le traitement de la LLC en première ligne chez les patients présentant une anomalie génétique de TP 53 ou une délétion 17p.

➤ Une stratégie thérapeutique pertinente pour la HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) a qualifié le Service Médical Rendu (SMR) de l'Imbruvica® comme étant **important dans le cadre du traitement de la LLC en première ligne chez des patients inéligibles à la fludarabine (Fludara®)**.

En dépit d'un SMR important, la commission a accordé à cette spécialité une **Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) mineure** face à l'association thérapeutique **bendamustine + rituximab (36)**. Cet avis avait été rendu sur la base des données

cliniques révélées par l'étude ALLIANCE qui démontrait un **gain en matière de survie sans progression pour l'Imbruvica®** mais une **absence de gain sur la survie globale**.

2. Une alternative thérapeutique proposée par l'association rituximab + idéalisib

➤ Une alternative en cas de contre-indication à l'ibrutinib

En cas de rare **contre-indication** à Imbruvica® en première ligne de traitement chez les patients présentant une anomalie génétique de mauvais pronostic, une alternative thérapeutique à base d'une autre thérapie ciblée pourra être proposée par l'hématologue. De cette manière, le **Zydelig® en association avec le rituximab** pourra constituer une opportunité thérapeutique pour ces patients.

➤ Une stratégie pertinente mais à engager avec une certaine vigilance

La HAS qui a attribué un **SMR important** et un **ASMR V** (« absence de progrès thérapeutique ») à l'idéalisib (Zydelig®) dans ce contexte clinique a tenu à souligner que l'efficacité de l'association reposait sur des données cliniques quantitativement limitées, c'est-à-dire sur les données de 9 patients. L'autorité compétente a ajouté que l'association **Zydelig® et rituximab** présente une **importante toxicité pour le patient (marquée par la survenue de neutropénies et par d'importants risques infectieux)** (56).

B. La stratégie thérapeutique en l'absence d'anomalie génétique de mauvais pronostic

1. Le recours à l'immuno-chimiothérapie chez les patients présentant un gène IgVH muté

Chez les patients présentant un gène IgVH muté, l'immuno-chimiothérapie à base de la combinaison FCR sera indiquée puisque celle-ci est associée à de **longues durées de survies sans progressions** (16).

2. Le recours à l'immuno-chimiothérapie pour les patients « fit »

Pour les jeunes patients, **âgés de moins de 65 ans, présentant une clairance de la créatinine > 60 ml/min**, le traitement de référence consistera en une trithérapie à base de 6 cycles consécutifs de **FCR**.

Pour les patients **âgés de moins de 65 ans présentant une clairance de la créatinine < 60 ml/min**, le clinicien exclura d'emblée le traitement par Fludara® et initiera une stratégie basée sur 6 cycles de **bendamustine + rituximab**.

Pour les patients âgés de **plus de 65 ans**, la prise en charge thérapeutique sera décidée de manière individuelle et pourra consister en l'administration de 4 cycles de FCR ou de 6 cycles de BR.

3. Le traitement par immuno-chimiothérapie pour les patients « unfit »

Dans ce contexte, c'est une fois de plus que l'immuno-chimiothérapie sera recommandée. Il s'agit d'une stratégie thérapeutique à base **d'anticorps anti-CD20 et de chlorambucil ou bendamustine qui sera instaurée** (16) (4).

Cette association thérapeutique reste la référence en première ligne chez le sujet âgé dans un contexte où les nouvelles thérapies ciblées ne sont pas aisément accessibles (17).

III. La seconde ligne thérapeutique, un large panel de thérapies ciblées à proposer aux patients (4)

A. L'évaluation clinico-biologique après une première thérapie

En cas de rechute de la LLC ou lorsqu'un patient est réfractaire à la thérapeutique instaurée précédemment, l'hématologue procédera à la **réévaluation des critères clinico-biologiques** (cités au préalable) et à l'instauration d'une seconde ligne thérapeutique.

Une fois de plus, une **évaluation clinique** (complétée d'une biopsie ostéomédullaire, d'un bilan d'imagerie, ainsi que d'une étude de cytogénétique moléculaire) sera réalisée par le clinicien.

Une nouvelle fois, la recherche d'une mutation de TP 53 sera mise en œuvre puisque cette mutation apparaît plus fréquemment en cas de rechute de la maladie (4).

B. Le traitement de la deuxième ligne pour les patients avec une anomalie de mauvais pronostic

1. La rechute post traitement à base de thérapie ciblée

En deuxième ligne, le choix du nouveau traitement sera fondé sur la base des mêmes critères précédemment utilisés lors de l'induction de la première ligne (4).

Le recours aux nouvelles thérapies ciblées sera instauré pour des patients présentant une anomalie génétique de type mutation TP 53, pour qui une rechute de la maladie est survenue malgré le recours à Imbruvica® ou à la combinaison thérapeutique Zydelig® + rituximab.

2. Le recours au vénétoclax (Venclyxto®) ou à un autre inhibiteur de la voie BCR

Dans un tel contexte, le recours à une alternative parmi les thérapies ciblées sera privilégié chez le patient. **Cette fois, l'hématologue privilégiera plutôt le vénétoclax ou un autre inhibiteur du récepteur BCR.**

La HAS a d'ailleurs attribué en 2017 un **SMR important au vénétoclax dans le traitement des patients présentant une anomalie TP 53 en échec thérapeutique à la suite du recours à un inhibiteur de BCR**. Un ASMR V (négligeable) a toutefois été attribué à cette spécialité dans ce contexte, dans la mesure où, la molécule présente une toxicité hématologie non négligeable et est associée à un risque de survenue de SLT important.

C. Le traitement de la rechute tardive post immuno-chimiothérapie en l'absence d'apparition de mutation

Dans ce contexte de rechute de la maladie après usage d'un traitement à base de l'association FCR ou BR, il est tout à fait possible de proposer de nouveau aux patients un traitement à base d'immuno-chimiothérapie si la rechute a lieu au long cours, c'est-à-dire entre 3 et 5 ans après la première thérapie (**Figure 22**).

L'hématologue préférera tout de même l'induction d'un traitement à base de BR en raison d'une meilleure tolérance au traitement. En effet, un risque considérable de myélodysplasie peut survenir à la suite de l'administration prolongée et de l'accumulation d'immuno-chimiothérapie à base de FCR.

D. Le traitement de la rechute précoce post immuno-chimiothérapie ou lors de l'apparition d'une mutation de mauvais pronostic

Dans un tel contexte, face à une rechute précoce post immuno-chimiothérapie ou face à l'apparition d'une anomalie de TP 53 ou d'une délétion 17p c'est la thérapie ciblée qui sera envisagée. C'est Imbruvica® qui sera d'emblée proposé par l'hématologue.

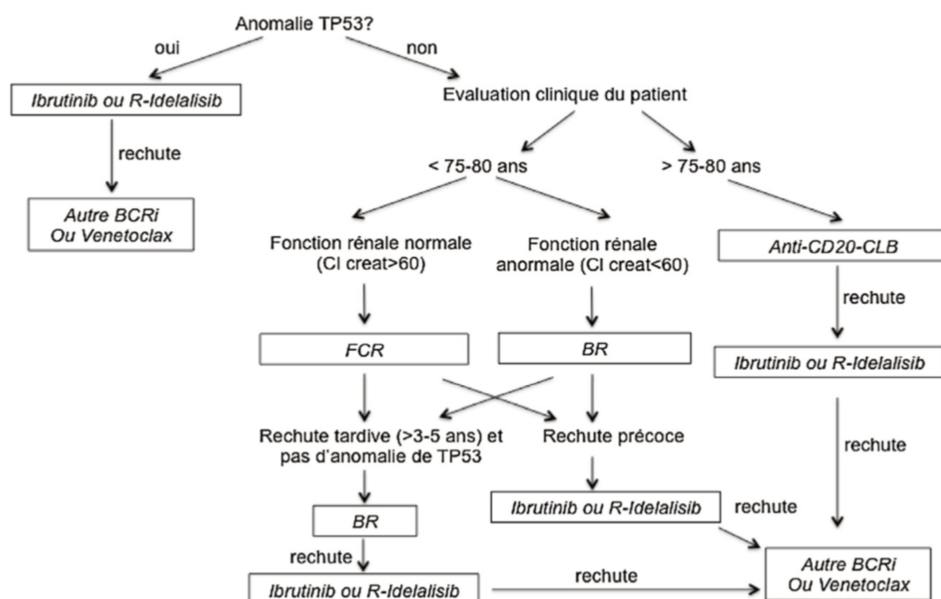


Figure 22 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC en 2019 (4)

IV. Les différentes perspectives concernant les nouveaux traitements

Pour venir compléter ce travail de thèse qui visait à comprendre la place des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique de la LLC, il me paraissait pertinent d'étudier les **perspectives des différents acteurs impliqués dans le parcours de soins**. Dans ce contexte, nous allons pouvoir nous focaliser sur les **attentes, les besoins des patients et des professionnels de santé**, face à l'émergence des thérapies ciblées.

A. La perspective des usagers de thérapies ciblées

1. De fortes attentes en matière de qualité de vie

Les traitements traditionnellement utilisés pour prendre en charge les patients dans le cadre de la LLC sont administrés en milieu hospitalier et apportent des contraintes en matière de qualité de vie : **nécessité de se rendre de façon régulière à l'hôpital** (même s'il s'agit d'une durée limitée dans le temps), **survenue de nombreux événements indésirables** (myélodysplasies, cancers secondaires, SLT, infections, asthénie...). Ainsi, au regard de ces éléments, les patients ont de fortes attentes en termes **d'amélioration de qualité de vie avec l'arrivée de la thérapie ciblée sur le marché**.

En effet, la plupart de ces nouvelles thérapies sont **administrées par voie orale au domicile** ce qui rend la prise du médicament plus facile. Ainsi, le patient n'a pas besoin d'être hospitalisé excepté lors de l'instauration du traitement ce qui constitue une belle avancée. En parallèle, cette stratégie thérapeutique dispose d'autres avantages puisqu'elle est associée à de **moindres coûts de prise en charge**, et à **beaucoup moins de stress pour l'usager**. Finalement, vis-à-vis du patient, la thérapie ciblée par voie orale permet une prise rapide, indolore présentant peu de contraintes sur le plan de la qualité de vie.

2. Une prise en charge qui nécessite la responsabilisation de l'usager

Face à l'arrivée sur le marché de ces thérapeutiques qui nécessitent, comme nous venons de le voir, pour la plupart, une **administration par voie orale au long cours**, nous assistons à un tournant dans la prise en charge et dans le parcours de soins avec un patient **de plus en plus acteur de son traitement**. Dans ce contexte, **sa responsabilisation est tout à fait nécessaire pour garantir une efficacité thérapeutique optimale**. C'est alors, que l'usager devra faire

preuve **d'observance** puisqu'un défaut d'adhésion, d'adhérence ainsi que d'observance envers la thérapie ciblée pourrait conduire à une **inefficacité du traitement** et par conséquent, à un échec thérapeutique susceptible de mener au long cours à une **rechute de la maladie**.

En parallèle, ce changement de paradigme en matière de prise en charge peut exposer le patient à d'éventuels **nouveaux risques sanitaires**, et **l'utilisateur va donc devoir apprendre à identifier, gérer les événements indésirables médicamenteux, ainsi que les complications possibles** lors de la prise du traitement à domicile.

3. Des traitements présentant des limites dans la perspective patient

Bien que les thérapies ciblées disposent de nombreux avantages pour le patient, cette stratégie est tout de même associée à des limites puisqu'il s'agit d'un traitement qui nécessite une administration **au long cours**, et parfois même, des schémas de prise qui peuvent se révéler complexes.

De plus, les usagers doivent porter tout au long du traitement, une vigilance accrue face à la prise de certains aliments ou de boissons susceptibles d'interférer avec l'efficacité ou de majorer la toxicité relative à la thérapie ciblée. D'ailleurs, cette nouvelle stratégie thérapeutique est susceptible d'accentuer les **inégalités de prise en charge**, dans une société où, nous observons **une inégalité d'accès aux soins chez les patients vulnérables**.

B. La perspective des professionnels de santé

1. Une importante évolution pour les soignants en milieu hospitalier

L'arrivée de la thérapie ciblée a entraîné de nombreuses évolutions concernant les pratiques des professionnels hospitaliers, qui ont dû, **notamment intégrer l'analyse des biomarqueurs dans leur pratique clinique de routine en lien avec l'étude des altérations moléculaires avant l'initiation d'un traitement et en cas de rechute**.

En parallèle, dans un contexte où le parcours de soins a intégralement été repensé, les professionnels ont dû procéder à la mise en place de **programmes d'éducation thérapeutique (ETP)** permettant de **sensibiliser les patients aux nombreux risques potentiels d'interactions médicamenteuses** et de fournir des recommandations pour éviter la survenue

d'événements iatrogéniques. D'ailleurs, ces programmes d'ETP s'appuient sur une **interdisciplinarité** mêlant différents professionnels de santé : médecins, pharmaciens hospitaliers et officinaux. Le **Tableau VIII** regroupe un ensemble d'éléments que le professionnel de santé devra transmettre à son patient en cas de recours à une thérapie ciblée.

Tableau VIII : Recommandations à fournir aux patients en ce qui concerne les thérapies ciblées utilisées par voie orale

Thérapie	Interactions médicamenteuses	Règles hygiéno-diététiques	Suivi régulier à mettre en place
ibrutinib (Imbruvica®)	Usage contre-indiqué avec les AVK et le Millepertuis, Usage d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 à éviter, Vigilance face à l'automédication (exemple des AINS),	Consommation de jus de pamplemousse, jus d'orange amère, de compléments alimentaires à base d'huile de poisson, de vitamine E et de graines de lin à éviter,	Surveillance des événements indésirables graves cardio-vasculaires, hématologiques, digestifs, Suivi des patients présentant une insuffisance hépatique sévère,
idéalisib (Zydelig®)	Usage concomitant d'inducteurs puissants du CYP3A4, Millepertuis déconseillé		Surveillance des événements indésirables graves hématologiques, digestifs, infectieux, Suivi des patients présentant une atteinte hépatique modérée,
vénetoclax (Venclyxto®)	Usage contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, Millepertuis, Usage de substrats de la PGP, et chélateurs d'acides biliaires à éviter,	Consommation de jus de pamplemousse et d'orange amère à éviter,	Surveillance des événements indésirables graves de type SLT, événements hématologiques et digestifs,

2. La consolidation d'un lien ville – hôpital

Pour compléter les évolutions associées à la thérapie ciblée sur le plan pratique et optimiser la stratégie thérapeutique, une consolidation de la relation ville-hôpital a été instaurée

depuis plusieurs années. Des outils sont d'ailleurs actuellement en cours de développement pour faciliter les liens au sein de ce réseau thérapeutique, il s'agit de **plateformes sécurisées entre la ville et hôpital** qui permettent d'échanger des données entre les professionnels de santé concernés, et de **numéros de téléphone** dédiés spécifiquement aux questions relatives à la thérapie ciblée par voie orale dans certains établissements de santé.

3. *Une mobilisation croissante des acteurs du système de santé présents en ville*

Dans ce contexte, nous observons également une nouvelle forme d'implication du **pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi thérapeutique** des patients traités par thérapies ciblées.

➤ La dispensation dans les pharmacies d'officine

Le pharmacien d'officine constitue un interlocuteur de proximité pour le patient, un professionnel de santé envers qui celui-ci a développé une relation de confiance. Ainsi, face aux nombreuses thérapies ciblées désormais dispensées en ville (ce qui est le cas pour l'ibrutinib (Imbruvica®), pour l'idéalisib (Zydelig®), et également pour le vénétoclax (Venclyxto®)), **le pharmacien dispose de nouvelles missions plus centrées sur la connaissance des médicaments utilisés en oncologie et notamment sur les interactions médicamenteuses ou contre-indications auxquelles les thérapies ciblées exposent.** D'ailleurs, en ce qui concerne la prescription de thérapies ciblées administrées par voie orale, près de 30 à 50% des patients présenteraient au moins une interaction médicamenteuse sur l'ordonnance.

➤ Le professionnel de proximité et ses conseils

En parallèle, en tant que professionnel de proximité le pharmacien dispose d'une vision globale du parcours de soins de son patient, ce qui constitue un véritable avantage pour sa prise en charge. Le professionnel tiendra alors un rôle de soutien et sera amené à conseiller son patient en matière de règles hygiéno-diététiques, de procéder aux rappels de schéma posologique et aux informations diverses concernant le traitement.

Chapitre V. La prise en charge de la Leucémie Lymphoïde Chronique à l'avenir

I. Le développement de thérapies ciblées toujours plus pertinentes

A. Vers de nouveaux inhibiteurs de BTK

Les inhibiteurs de BTK apparaissent dans la littérature comme étant très efficaces pour traiter les patients **réfractaires à d'autres thérapeutiques**, les patients **en rechute** ou même les **patients présentant un mauvais pronostic**. D'ailleurs certains sont en cours de développement clinique ou sont même présents actuellement, sur le marché au même titre qu'Imbruvica®.

1. L'acalabrutinib (Calquence®)

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

L'acabutrinitib (Calquence®) est un inhibiteur de BTK de 2^{ème} génération développé par le laboratoire AstraZeneca. Cette molécule représentée **Figure 23** constitue une nouvelle opportunité thérapeutique pour les patients.

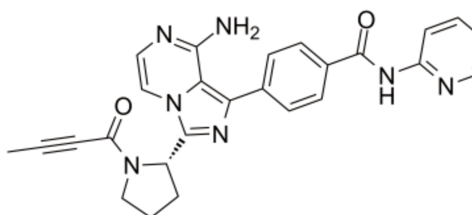


Figure 23 : Représentation moléculaire de l'acalabrutinib (Calquence®) (65)

➤ Aspects réglementaires associés à Calquence®

En France, cette spécialité thérapeutique a obtenu une **ATU de cohorte** le 9 Juillet 2020 qui a pris fin en Novembre 2020 (35).

Calquence® a par la suite obtenu une AMM en France dans le traitement de la LLC (35):

- En monothérapie ou en association à l'obinutuzumab chez les patients non précédemment traités, inéligibles à une thérapie à base de fludarabine et ne présentant pas d'anomalie génétique de type TP 53,
- En monothérapie chez les patients inéligibles à un traitement par inhibiteur de BTK de 1^{ère} génération,

En parallèle, l'acalabrutinib est également accessible aux patients dans le cadre de son développement clinique puisque des essais sont actuellement en cours (une étude de phase III acalabrutinib/ibrutinib mise en place chez des patients présentant une LLC (NCT02477696) et une étude de phase II initiée pour vérifier l'innocuité de la molécule chez des patients non tolérants à l'ibrutinib (NCT02717611)).

➤ Efficacité clinique

En ce qui concerne la pratique clinique, les **effets indésirables hémorragiques et cardiovasculaires présents avec l'ibrutinib, n'ont pas été retrouvés lors de l'usage de l'acalabrutinib chez des patients traités en deuxième ligne** (36). En effet, cette molécule présente comme intérêt de ne pas inhiber la TEC Kinase, ni l'agrégation plaquettaire et de disposer d'une efficacité thérapeutique similaire à celle de l'ibrutinib dans le traitement de la LLC.

2. Le zanubrutinib (Brukinsa®)

➤ Présentation de cette spécialité thérapeutique

Le zanubrutinib (Brukinsa®) représenté **Figure 24** est un inhibiteur de BTK de 2^{ème} génération commercialisé par le laboratoire Beigene. Cette molécule a été développée dans le but de pallier aux effets « *off target* » présentés dans le cadre du recours aux inhibiteurs de BTK de 1^{ère} génération.

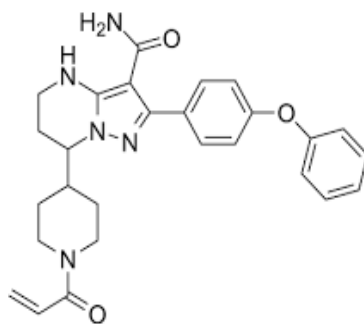


Figure 24 : Représentation moléculaire du zanubrutinib (Brukinsa®) (66)

➤ Aspects réglementaires associés au Brukinsa®

D'un point de vue réglementaire, Brukinsa® a reçu une AMM par la FDA le 14 Novembre 2019 dans le cadre du traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome à cellules du manteau en seconde ligne de traitement**. Dans le cadre du traitement de la LLC, le zanubrutinib (Brukinsa®) est actuellement en cours d'essais cliniques.

➤ Une amélioration de la sélectivité pour la BTK

En se liant de manière covalente au site actif de la BTK (au niveau d'un résidu cystéine en position 481), il en résulte une **inhibition irréversible** de son activité enzymatique (36). Des études pharmacodynamiques ont montré l'existence d'une liaison plus spécifique à la tyrosine kinase d'intérêt avec le zanubrutinib et par conséquent moins d'effets « *off Target* » sur d'autres enzymes en comparaison à l'ibrutinib. Le zanubrutinib semble permettre un maintien de l'équilibre hémostatique et présenter des effets indésirables d'ordre hémorragique plus légers en comparaison à la 1^{ère} génération (des effets de type pétéchies ont été mis en évidence dans 38% des cas) (38).

3. Les autres molécules en cours de développement clinique

En parallèle des molécules citées précédemment ; le tirabrutinib, ou encore le fénébrutinib (qui semble être le plus sélectif des inhibiteurs de BTK) sont en cours de développement (18).

B. Vers de nouveaux inhibiteurs de PI3K

1. Le duvelisib (Copiktra®)

Le duvelisib (Copiktra®) correspond à un inhibiteur de la PI3K de 2^{ème} génération. Cet inhibiteur représenté **Figure 25**, est utilisé dans le cadre de différentes pathologies telles que la LLC, le lymphome du manteau.

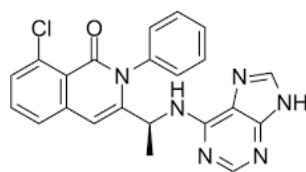


Figure 25 : Représentation moléculaire du duvelisib (Copiktra®) (67)

La FDA a autorisé l'utilisation de cette thérapie ciblée le 24 Septembre 2018 dans le cadre d'une LLC récidivante chez les patients ayant reçu au préalable au moins deux lignes de traitement (39). En ce qui concerne l'efficacité de cette thérapie ciblée, la combinaison de duvelisib avec une chimio-immunothérapie à base de FCR aurait considérablement augmenté les taux de MRD négatives (18).

2. Les autres molécules en cours de développement clinique

D'autres inhibiteurs de PI3K sont en cours de développement clinique comme l'umbralisib, l'acalisib, le bimiralisib (18).

C. Vers une association à base d'ibrutinib et de vénétoclax ?

À l'avenir, nous pouvons supposer que de nouvelles combinaisons thérapeutiques à base de thérapies ciblées viendront compléter la stratégie de prise en charge. Comme nous avons pu le détailler au préalable, aucun traitement éradicateur de cette hémopathie n'est existant à l'heure actuelle, ce qui ouvre la voie vers de nouvelles combinaisons thérapeutiques toujours plus innovantes.

1. L'opportunité de potentialiser les effets du vénétoclax

Les industries pharmaceutiques se sont penchées sur la question d'une éventuelle combinaison thérapeutique associant un **inhibiteur de BTK** comme l'**ibrutinib (Imbruvica®)** à un **inhibiteur de BCL-2** comme le **vénétoclax (Venclyxto®)**. Sur le plan pharmacologique, cette combinaison présente un **intérêt clinique pertinent** en lien avec les **mécanismes d'actions complémentaires de ces deux médicaments**. En effet, si l'on aborde plus précisément la clinique, cette association thérapeutique est capable d'entraîner la mort des cellules leucémiques de manière très efficace. Une étude clinique a d'ailleurs mis en évidence que les inhibiteurs de BCL-2 voient leur efficacité potentialisée lorsque les cellules leucémiques ont préalablement été exposées à l'ibrutinib (40).

2. Une rémission complète avec absence de maladie résiduelle

➤ L'essai clinique de phase II CAPTIVATE™

Grâce à cette association thérapeutique, il serait possible d'obtenir **de nombreuses RC avec absence de MRD**. L'essai clinique multicentrique de phase II CAPTIVATE™ a été mené avec pour objectif d'évaluer l'efficacité de cette combinaison thérapeutique en première ligne de traitement en déterminant le taux de MRD négatives. Les premiers résultats de l'étude ont été présentés en 2018 lors du congrès hématologique de l'ASCO, il en ressort que :

- L'association a permis **de réduire le risque de SLT** (risque très présent dans le cadre de l'utilisation du vénétoclax (Venclyxto®) en monothérapie),
- Une **diminution tumorale de plus de 50%** a été perçue chez les patients,
- Une **MRD négative persistante après 12 cycles de combinaison thérapeutique** était présente chez 79% des patients,

En effet, ces résultats préliminaires sont extrêmement encourageants puisque l'on remarque que l'association permet d'obtenir une **MRD indétectable ce qui correspond à un indicateur de profonde réponse thérapeutique et une réduction significative de la survenue de SLT**. De façon complémentaire, cette association peut être envisagée comme une perspective d'avenir puisqu'elle présente également une bonne tolérance chez les usagers (41) (42).

➤ L'essai clinique de phase II CLARITY™

L'essai clinique de phase II CLARITY™ (NCT02756897) mené chez des patients réfractaires a été mis en place dans le but d'évaluer la tolérance de cette même association thérapeutique. Les résultats sont également encourageants puisque la toxicité de l'association reste acceptable (46) :

- Des troubles du système digestif mineurs ou modérés sont survenus pendant le traitement,
- Des événements hématologiques de type neutropénies sévères ont été retrouvés chez 17 des 50 patients inclus,
- Et un seul SLT est survenu pendant le traitement,

D. À la rencontre de nouvelles voies d'interventions thérapeutiques

1. Les inhibiteurs de SYK

L'entosplétinib (GS-9973) correspond à un inhibiteur de la protéine SYK utilisé par voie orale. Cette molécule est capable de perturber les interactions du microenvironnement et de procéder à la redistribution des cellules leucémiques (matérialisée par une réduction du volume des ganglions lymphatiques) (18).

2. Les inhibiteurs de MCL-1

Des inhibiteurs de MCL-1 (une enzyme surexprimée dans la LLC) sont en cours de développement. À ce titre, l'alvocidib et le dinaciclib ont été testés et ont montrés des résultats cliniques encourageants pour les patients (18).

II. La place des thérapies cellulaires dans les perspectives d'avenir

A. Le recours aux cellules souches hématopoïétiques

En ce qui concerne la prise en charge de la LLC, il est également possible d'avoir recours à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un **contexte de résistance aux**

thérapeutiques médicamenteuses traditionnelles telles que la chimio-immunothérapie. Cette technique réalisée par l'intermédiaire d'une **transfusion de cellules souches hématopoïétiques** (provenant d'un donneur compatible avec le patient touché par la LLC) permet au receveur de **bénéficier de cellules immatures précurseurs des cellules sanguines** capables de synthétiser l'intégralité des cellules du sang. Cette stratégie thérapeutique est toutefois rarement mise en œuvre puisqu'elle présente des **indications qui se trouvent être très limitées dans la population de sujets âgés (44)**.

B. Le recours aux Car -T-cells

En dépit de la récente arrivée sur le marché des thérapies ciblées que nous avons évoqué précédemment, aucune stratégie thérapeutique ne permet actuellement la guérison des patients souffrant de la LLC. Dans cette optique, une thérapie par l'intermédiaire de CAR-T-Cells peut constituer une perspective d'avenir ainsi qu'un espoir pour les patients.

Conclusion

Tout au long de ce manuscrit, nous avons pu observer que la LLC correspond à une pathologie hétérogène d'un point de vue clinique et génétique qui nécessite de disposer sur le marché, de divers traitements.

Face aux limites associées à l'immuno-chimiothérapie, les nouvelles thérapies ciblées représentées par les inhibiteurs de BTK, de PI3K et de BCL-2 se sont progressivement imposées dans l'arsenal thérapeutique de la LLC comme des **thérapeutiques essentielles à l'amélioration des conditions de vie des patients, à l'amélioration des durées de survie sans progression ou encore en matière d'amélioration de la MRD.**

Dans ce contexte, les thérapies ciblées ont permis d'apporter aux patients touchés par des **anomalies spécifiques de type TP 53 (anomalie de mauvais pronostic), ainsi qu'aux patients inéligibles ou réfractaires à l'immuno-chimiothérapie, une solution thérapeutique d'intérêt capable de ne pas nuire de façon importante à la qualité de vie et d'apporter des résultats cliniques pertinents.**

Le chemin de ces nouvelles molécules ne cesse de se tracer avec des recherches qui continuent d'être entreprises dans le monde entier (entre thérapies ciblées de 2^{ème} génération, combinaisons thérapeutiques...) pour améliorer de façon continue la prise en charge.

Ces nouvelles thérapies ciblées gagnent chaque jour un peu plus d'importance **en première ou en deuxième ligne de traitement** et ne cessent par conséquent de se faire connaître des professionnels de santé et des usagers.

En dépit des très bonnes perspectives d'avenir associées aux nouveaux inhibiteurs enzymatiques et aux associations de ces traitements, il convient d'ajouter que les acteurs du parcours de soins se doivent de conserver une certaine vigilance face au recours à ces médicaments, qui, sont finalement, mis sur le marché depuis peu de temps et pour lesquels, les effets au long terme sont pour le moment, peu connus des institutions sanitaires, des professionnels de santé et des patients.

Bibliographie

- (1) LACROIX, Alizée. « *Cancers du sang* ». Institut Cury. En ligne. 26/01/2019. Consulté le 08/10/2020. <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sang-les-leucemies>.
- (2) Université Médicale Virtuelle Francophone. « *Item 163 : Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)* ». 2009-2010. 14p.
- (3) MONNEREAU, Alain, REMONTET, Laurent, MAYNADIE, Marc, BINDER-FOUCARD, Florence, BELOT, Aurélien, TROUSSARD, Xavier, BOSSARD, Nadine. « *Estimation nationale de l'incidence des cancers entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathie* ». Institut de Veille Sanitaire. 2013. 92p.
- (4) JACQUE, Nathalie. LEBLOND, Véronique. « *La leucémie lymphoïde chronique : mise au point* ». Syndromes lympho-prolifératifs chroniques. 2019. pp807-pp815.
- (5) RIZZO, David. « *Étude de paramètres biologiques influençant l'histoire naturelle de la Leucémie Lymphoïde Chronique : expression du CD 45, sécrétion d'une IgM monoclonale et dérégulation de ZAP70* ». Thèse de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges. 2014. 255p.
- (6) CYMBALISTA, F. « *Voies de signalisation dans la LLC* ». Correspondance en oncologie-hématologie. vol 10. n°3. mai-juin 2015. pp-106-108.
- (7) BURGER, Jan ; CHIORAZZI, Nicholas. “*B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia*”. NIH Public Access. 12/2013. pp592-601.
- (8) CLARCKE, CA. GLASER SL, GOMEZ SL, et al. “*Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation*”. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. vol 20. n°6. 2011. pp1064-77.
- (9) BONNEAU, Benjamin. « *Implication of Bcl-2 family proteins in calcium fluxes regulation during early zebrafish development* ». En ligne. 2013. Consulté le 23/12/2020. https://www.researchgate.net/figure/Classification-des-proteines-de-la-famille-Bcl-2-Representation-schematique-de-la_fig1_280047233.
- (10) The American Society of Hematology. “*iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*”. Blood. 2018. vol 131. n°25. pp2745-2760pp.
- (11) Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers. « *Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)* ». Hematocell.fr. En ligne. 2016. Consulté le 23/12/2020. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>.

- (12) Campus Hématologie. « Item 163 : Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) ». En ligne. Consulté le 23/12/2020.
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_163/site/html/3.html
- (13) Institut National du Cancer. « *Les prises en charge possibles* ». En ligne. Consulté le 23/12/2020. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/Les-prises-en-charge-possibles>.
- (14) RAFAEI, Hind, KHARFAN-DABAJA, Mohamed. “*Treatment of Del17p and/or aberrant TP53 chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies*”. Hematology/Oncology Stem Cell Therapy. march-2018. vol 11. n°1. pp1-12.
- (15) RENAUT, Justine. « *Ibrutinib et Idéalisib. Quelle place dans la prise en charge thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique ?* ». Médecine humaine et pathologie.2016. 86p.
- (16) PARIKH, Sameer A. “*Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018*”. Blood Cancer Journal. vol 8. n°93.10p.
- (17) GOEDE, Valentin. “*Frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia with Obinutuzumab and chlorambucil : how does it work in “real life”?*”, Polish Archives of Internal Medicine. 2018. vol 128. pp414-415.
- (18) YOSIFOV, Deyan, WOLF, Christine, STILGENBAUER, Stephan, MERTENS, Daniel. “*From biology to therapy : the CLL Success Story*”. HemaSphere. 2019. vol 3. n°2. pp1-18.
- (19) HAS, Avis sur les médicaments. “*Gazyvaro (obinutuzumab), anticorps monoclonal anti-CD 20 recombinant humain de type II*”. Mis en ligne le 12 nov 2015. Consulté le 13/12/2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2019122/fr/gazyvaro-obinutuzumab-anticorps-monoclonal-anti-cd20-recombinant-humain-de-type-ii.
- (20) TAM, Constantine S, O'BRIEN,Susan, PLUNKETT, William, WIERDA,William, FERRAJOLI, Alessandra, WANG,Xuemei, DO, Kim-Anh,CORTES, Jorge, KHOURI, Issa, KANTARIJAN, Hagop, LERNER, Susan, KEATING, Michael J. “ *Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)*”. Blood. Nov 2014. vol 124. n°20. pp3059-3064.
- (21) WIESTNER, Adrian. “*The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia*”. Haematologica. dec 2015. vol 100. n°12. pp1495-1508.
- (22) EMA . RCP Imbruvica®.En ligne. Consulté le 23/12.2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_fr.pdf.

- (23) LANDAU, Dan A, SUN, Clare, ROSEBROCK, Daniel, HERMAN Sarah E.M, FEIN, Joshua, SIVINA, Mariela, UNDERBAYEV, Chingiz, LIU, Delong, HOELLENRIGEL, Julia, RAVICHANDRAN, Sarangan, FOROQUI, Mohammed Z.H, ZANG Wandi, CIBULSKIS, Carrie, ZVIRAN ASAF, NEUBERG, Donna S, LIVITZ, Dimitri, BOZIC, Ivana, LESHCHINER, Ignaty, GETZ, Gad, BURGER, Jan A, WIESTNER, Adrian, WU, Catherine J. *“The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy”*. Nature communications. 2017. pp1-12.
- (24) ANSM. « *Idéalisib (Zydelig®) : actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de sécurité – Lettre aux professionnels de santé* ». En ligne. Consulté le 23/12/2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-actualisation-des-recommandations-suite-a-la-reevaluation-europeenne-des-donnees-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
- (25) Personalized Medicine in Oncology. *“Idelalisib : a Selective Inhibitor of the Delta Isoform of Phosphatidylinositol 3-Kinase”*. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <http://www.personalizedmedonc.com/article/idelalisib-a-selective-inhibitor-of-the-delta-isoform-of-phosphatidylinositol-3-kinase/>.
- (26) EMA. RCP Idéalisib (Zydelig®). En ligne. Consulté le 24/12/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_fr.pdf.
- (27) YANG, Qingshan, MODI, Prexy, NEWCOMB, Terry, QUEVA, Christophe, GANDHI, Vasha. *“Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma”*. Clin Cancer Res. 2015. vol 21. n°7. pp1537-1542.
- (28) *“FDA Approves Venclexta”*. Drugs.com. 2016. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-venclexta-venetoclax-chronic-lymphocytic-leukemia-17p-deletion-4366.html>.
- (29) « *AbbVie : avis favorable du CHMP pour Venclyxto® en association avec le rituximab* ». MyPharma Editions. 2018. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <https://www.mypharma-editions.com/abbvie-avis-favorable-du-chmp-pour-venclyxto-en-association-avec-le-rituximab>.
- (30) « *Genentech Announces FDA Approval for Venclexta Plus Rituxan for People with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia* ». Drugs.com. 2018. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <https://www.drugs.com/newdrugs/genentech-announces-fda-approval-venclexta-plus-rituxan-previously-treated-chronic-lymphocytic-4763.html>.

- (31) THOMARE, P. « *Rôle du Pharmacien dans la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients atteints d'une LLC* ». En ligne. Consulté le 24/12/2020. https://appli.sfpo.com/wp-content/uploads/compte-rendu/PPT/TopoPT_SFPO2017VFm.pdf.
- (32) EMA. RCP vénétoclax (Venclyxto®). En ligne. Consulté le 24/12/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_fr.pdf/.
- (33) CARRILES, Carmen, ORDONEZ- FERNANDEZ, Lucia, ARIAS-MARTINEZ, Aranzazu, MENARGUEZ-BLANC, Roman, ROSADO-MARIA, Maria Carmen. « *Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax* ». Farmacia Hospitalaria. 2019. vol 43. n°5. pp166-167.
- (34) Commission de la transparence, avis 20 mars 2020. « *Ibrutinib. Imbruvica 140 mg, gélule.Nouvelle indication* ». HAS. En ligne. Consulté le 20/12/2020. https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT18212_IMBRUVICA_LLC_en_association_P_IC_EI_AvisDef_CT18212.pdf.
- (35) ANSM. « *ATU de cohorte Acalabrutinib 100 mg gélules* ». En ligne. Consulté le 21/12/2020. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ACALABRUTINIB-100-mg-gelules>.
- (36) PATEL, Viralkumar, BALAKKRISHMAN, Kumudha, BIBIKOVAN, Elena, AYRES, Mary, KEATING, Michael J, WIERDA, William G, GANDHI, Varsha. « *Comparison of acalabrutinib, a selective Bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells* ». Clin Cancer Res .2017. vol 14. n°23. pp3734-3743.
- (37) Beigene. Zanubrutinib. En ligne. Consulté le 21/12/2020. <https://www.beigene.com/science-and-product-portfolio/pipeline/zanubrutinib>.
- (38) DOBIE, Gasim, KURIRI, Fahd A, OMAR, Musab M.A,ALANAZI, Fehaid,GAZWANI, Ali.M, TANG, Chloe P.S , MAN-YUEN SZE, Daniel, HADUNNETTU, Sassanka M, TAM, Constantine, JAKSON, Denise E. « *Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIb-IX-V complex and integrin α IIb β 3 in mice and humans.blood advances* ». 2019. vol 3.n°24. pp 4298 – 4311.
- (39) FDA. « *duvelisib (COPIKTRA, Verastem, Inc.) for adults patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)* ». 24/09/2018. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/duvelisib-copiktra-verastem-inc-adult-patients-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia>.

- (40) CERVANTES-GOMEZ, Fabiola, LAMOTHE, Betty, A WOYACH, Jennifer, G WILERDA, William, J KEATING, Michael, BALAKARISHMAN, Kumudha, GANDHI, Varsha. "Pharmacological and protein profiling suggest venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia". Clin Cancer Res. 2015. vol 21.n°16. pp3705-3715.
- (41) BAY, Jacques-Olivier, ANDRE, Thierry, CAUX, Christophe, EVRARD, Serge, GONCALVES, Antony, L'ALLEMAIN, Gilles, MANGE, Nicolas, ORBACH, Daniel, PENEL, Nicolas, RODRIGUES, Manuel, THIERY- VUILLEMIN, Antoine, WISLEZ, Marie. "Retours sur quelques importantes avancées en oncologie et hématologie de 2018 : une sélection du comité de rédaction du Bulletin du Cancer ». 2019. vol 106, n°1. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455118304053>.
- (42) « Les données sur le traitement combiné de l'imbruvica (ibrutinib) issues de deux études et d'une analyse intégrée à long terme présentées au congrès de l'ASH 2019 démontrent son efficacité et son innocuité pour le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique ». Businesswire.com. 2019. En ligne. Consulté en ligne le 24/12/2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20191207005052/fr/>.
- (43) MORENO, C et al., abstr S769, HILLMEN, P et al., abstr S770. « Ibrutinib dans la LLC en rechute : actualisation de RESONATE et premier résultats de l'essai CLARITY (ibrutinib + vénétoclax) ». 2018. En ligne. Consulté le 24/12/2020. <https://www.edimark.fr/eha/2018/ej-1/ibrutinib-llc-rechute-actualisation-resonate-premiers-resultats-essai-clarity-ibrutinib-venetoclax>.
- (44) HAS et INSTITUT NATIONAL DU CANCER. « Guide Patient – Affection de longue durée La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique ». 2011. En ligne. Consulté le 24/12/2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/ald_30_gp_leucemie_lymphoide_web.pdf.
- (45) SILLC. « Un début de succès dans la LLC vers les CAR-T cells ». En ligne. Consulté le 24/12/2020. https://www.silic-asso.org/offres/gestion/actus_613_39899-1/un-debut-de-succes-dans-la-llc-avec-les-car-t-cells.html.
- (46) MENUT, Susan. « Nouvelles prises en charge thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique B : ce que doit savoir le pharmacien à l'officine ». Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. 2017. 131p.
- (47) MEILLEUROUX, Carole. « L'évaluation des inhibiteurs de la Bruton Tyrosine Kinase dans le traitement des maladies auto-immunes ». Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. 2017. 120p.

- (48) ANSM. « *Résumé des Caractéristiques du Produit Fludara* ». 20/11/2013. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232698.htm>.
- (49) ANSM. « *Résumé des Caractéristiques du Produit Bendamustine* ». 19/06/2017. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0298934.htm>.
- (50) ANSM. « *Résumé des Caractéristiques du Produit Endoxan* ». 04/07/2017. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0300887.htm>.
- (51) ANSM. « *Résumé des Caractéristiques du Produit Chloraminophène* ». 29/07/2003. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm>.
- (52) EMA. « *Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera* ». En ligne. Consulté le 25/12/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf.
- (53) EMA. « *Résumé des Caractéristiques du Produit Gazyvaro* ». En ligne. Consulté le 25/12/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_fr.pdf.
- (54) ASH Clinical News. “*CLL-IPI : A New International Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia*”. 1/07/2016. En ligne. Consulté le 25/12/2020. <https://www.ashclinicalnews.org/news/ctl-ipi-a-new-international-staging-system-for-chronic-lymphocytic-leukemia/>.
- (55) VAN DEN NESTE, E, DARTIGEAS, Caroline, LEBLOND, V. « *Traitement de la LLC-B par fludarabine et cyclophosphamide chez le sujet âgé. Les leçons à tirer de l'étude LRF-CLL4* ». Correspondances en onco-hématologie. 2008. vol 3.n°1. pp29-35.
- (56) Commission de la transparence. Avis 7 juin 2017. « *Idéalisib* ». HAS. En ligne. Consulté le 20/12/2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2774117/fr/zydelig-idelalisib-antineoplasique.
- (57) Société de leucémie et lymphome du Canada. « *Stadification de la LLC* ». En ligne. Consulté le 19/01/2021. <https://www.sllcanada.org/leucemie/leucemie-lymphoide-chronique/diagnostic/stadification-de-la-llc>.
- (58) Structure moléculaire de la fludarabine. En ligne. Consulté le 22/01/2021. https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-fludarabine_fig4_264043291.
- (59) Structure moléculaire du chlorambucil. En ligne. Consulté le 22/01/2021. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c0253?lang=fr®ion=FR>.
- (60) Structure moléculaire du cyclophosphamide. En ligne. Consulté le 22/01/2021. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c0768?lang=fr®ion=FR>.
- (61) Structure moléculaire de la bendamustine. En ligne. Consulté le 22/01/2021. <https://www.tcichemicals.com/CH/fr/p/B4033>.
- (62) Structure moléculaire de l'ibrutinib. En ligne. Consulté le 22/01/2021. https://fr.123rf.com/photo_34448785_ibrutinib-mol%C3%A9cule-de-m%C3%A9dicament-contre-le-cancer-utilis%C3%A9-dans-le-traitement-du-lymphome-%C3%A0-cellules-du-mante.html.

- (63) Structure moléculaire de l'idélalisib. En ligne. Consulté le 22/01/2021.
<https://www.alsachim.com/fr/references-standards/2237-164511-Idelalisib.html/>.
- (64) Structure moléculaire du vénétoclax. En ligne. Consulté le 22/01/2021.
<https://www.clinisciences.com/autres-produits-186/venetoclax-231021539.html>.
- (65) Structure moléculaire de l'acalabrutinib. En ligne. Consulté le 22/01/2021.
<https://www.clinisciences.com/sars-cov-2-acalabrutinib-candidats-5123/acalabrutinib-231030464.html>.
- (66) Structure moléculaire du zanubrutinib. En ligne. Consulté le 22/01/2021.
<https://www.medchemexpress.com/Zanubrutinib.html>.
- (67) Structure moléculaire du duvelisib. En ligne. Consulté le 22/01/2021.
<https://www.clinisciences.com/sars-cov-2-duvelisib-candidats-5132/duvelisib-231021698.html>.
- (68) Monographie Campath 30mg/ml. Thériaque. En ligne. Consulté le 16/02/2021.

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

Nom : VRANCKEN

Prénom : Manon

Titre de la thèse :

Leucémie Lymphoïde Chronique : Quelle est la place de la thérapie ciblée dans la stratégie thérapeutique et dans le parcours de soins des patients ?

Mots-clés : leucémie lymphoïde chronique, arsenal thérapeutique, inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs de Bcl2, thérapies ciblées, point de vue des patients, des autorités de santé, des professionnels de santé et des industriels

Résumé :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est l'hémopathie la plus fréquente chez l'adulte. Elle connaît de très récentes évolutions en matière de parcours de soins et plus particulièrement concernant sa prise en charge thérapeutique. Pendant plusieurs décennies, c'est à la chimiothérapie puis à la chimio-immunothérapie que les hématologues ont recours pour traiter leurs patients. Dans un contexte où depuis le début des années 2000 des thérapies plus ciblées ont vu le jour, cette thèse fait le point sur la place de ces nouveaux traitements dans le parcours de soins des patients. Elle montre que plusieurs cibles thérapeutiques ont été choisies pour le développement et la mise sur le marché de nouveaux traitements dans la LLC. Ainsi, les spécialités telles que l'Imbruvica®, le Zydelig®, le Venclyxto® s'imposent de manière progressive en première et deuxième ligne de traitement. En dépit des très bonnes perspectives d'avenir associées à ces nouvelles thérapeutiques, il convient d'ajouter que les acteurs du parcours de soins, dont les pharmaciens, se doivent de conserver une certaine vigilance face au recours à ces médicaments, qui, sont finalement, mis sur le marché depuis peu de temps et pour lesquels, les effets à long terme sont pour le moment, peu connus.

Membres du jury

Président : Professeur DINE Thierry, Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur, conseiller de thèse : Professeur DUPONT Annabelle, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Docteur PRINCE Éric, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'Officine, Pharmacie Centrale de Billy-Montigny,