

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

**Soutenue publiquement le 10 juin 2024
Par Mme SADOWICZ Victoire**

**Traitement par inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase dans la leucémie
lymphoïde chronique : rôle du pharmacien d'officine et importance du lien
ville-hôpital**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Nicolas SIMON**
Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille
Professeur des Universités de Lille

Directrice de thèse **Madame la Professeur Stéphanie POULAIN**
Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Centre
Hospitalier Universitaire de Lille
Professeur des Universités de Lille

Assesseur **Monsieur le Professeur Jean Louis CAZIN**
Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la
Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)
Directeur du centre de Pharmacologie et Pharmacie
Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de
Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de
France)
Président du Conseil Scientifique de la Société Française
de Pharmacie Oncologique

Membre extérieur **Monsieur le Docteur Marc REGNAULT**
Pharmacien titulaire, Pharmacie du lion d'or, Lille

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/127

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR35

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	81
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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie 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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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 Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame la Professeur Stéphanie POULAIN, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils, votre patience et votre accompagnement tout au long de cet écrit.

A Monsieur le Professeur Jean Louis CAZIN, merci d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Monsieur le Docteur Marc REGNAULT, merci pour ta confiance, ton partage et pour toute cette bienveillance qui ont joué un rôle crucial dans ma construction professionnelle. Tu as été témoin de mes débuts dans l'écriture de ma thèse à l'étage de la pharmacie et aujourd'hui, tu as répondu présent pour la conclure. Personne d'autre n'aurait pu siéger à ta place en ce jour. Merci, merci, merci.

A mes proches,

A mes parents, mes piliers, pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'études qui n'ont pas toujours été de tout repos. Vous avez non seulement soutenu mes ambitions professionnelles jusqu'au bout mais vous m'avez également montré la valeur du travail acharné et de la persévérance. Aujourd'hui, alors que je franchis cette dernière étape importante de mon parcours, je tiens à vous remercier du fond du cœur. Merci pour votre motivation, votre générosité, votre réconfort et votre amour. Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous.

A Laura et Antoine, pour avoir suivi chaque étape avec la même attention. Merci pour vos encouragements et votre présence dans les moments les plus importants.

A mes pharmameufs, nous nous sommes rencontrés ici, sur les bancs de cet amphitheâtre un jour de septembre 2016. A 9, nous avons traversé toutes ces années en se soutenant, partageant, voyageant, s'amusant. Aujourd'hui, toujours au complet, je réalise la chance de vous avoir à mes côtés.

A la dream team, nous avons tous grandi et évolués ensemble. Puisque maintenant il faut plus que nos deux mains pour compter le nombre d'années partagées, et même si nous sommes éparpillés aux 4 coins de la France, nous restons soudés. Quel plaisir de se voir avancer dans nos vies respectives.

A Adrien, mon binôme, parce que le choix de nos parcours professionnels nous ont mis sur la même route, comme une évidence. On en aura vécu des moments difficiles et des remises en question ! Assis aussi longtemps à nos chaises de bureaux que sur les sièges du Lovtser à refaire le monde, je suis fier de ce que l'on devient, mon cher co-auteur.

A Aurélie et Benoit, quelle chance d'avoir croisé votre chemin. Vous m'avez partagé votre expérience, témoigné votre gentillesse et votre soutien pendant mes études, et encore aujourd'hui. Le 1 place du lion d'or aura toujours une saveur particulière pour moi, merci pour tout.

A Lucas, mon bulbe, ma moitié et mon meilleur ami. Merci pour ta patience et ton réconfort durant l'écriture de cette thèse. Merci pour ta folie quotidienne. J'ai hâte de continuer à écrire notre histoire ensemble, de rire, de voyager et de danser pour les décennies à venir.

A tous **mes amis**, merci d'être présents à chaque moment important, y compris celui-ci.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES TABLEAUX	20
INTRODUCTION	22
I- LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE	23
1. GENERALITES	23
1.1. Epidémiologie	23
1.2. Prédispositions	23
1.3. Circonstances de découverte et signes cliniques	24
2. DIAGNOSTIC DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE	24
2.1. Hémogramme	24
2.2. Frottis sanguin	25
2.3. Immunophénotypage	25
3. FACTEURS PRONOSTIQUES	26
3.1. Caryotype	26
3.2. Méthodes et pratique	26
3.3. Altération du gène TP53	29
3.4. Mutations du gène variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgVH)	30
3.5. Paysage mutationnel	31
1.1. Le temps de doublement des lymphocytes	33
1.2. ZAP 70 et CD 38	33
1.3. Marqueurs sériques	34
1.4. Classifications	34
1.4.1. BINET	34
1.4.2. RAI	35
1.4.3. Indice Pronostic International (LLC-IPI)	35
1.5. En résumé	36
2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	37
2.1. Biopsie ganglionnaire	37
2.2. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire (BOM)	37
2.3. Electrophorèse des protéines	37
2.4. Test de coombs direct	37
3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	37
4. TRAITEMENTS	38
4.1. Indications au traitement	38
4.2. Evaluation pré-traitement	39
4.3. Traitements	39
4.3.1. Agents cytostatiques	40
4.3.2. Anticorps monoclonaux	40
4.3.3. Anti-BCL2	41
4.3.4. Anti-PI3K	41
4.3.5. Anti-BTK	41
4.3.6. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	42
5. LES REPONSES AU TRAITEMENT	43
5.1. Rémission	44
5.2. Maladie progressive	45

5.3.	Maladie Réfractaire	45
5.4.	Rechute de la maladie	45
6.	EVOLUTION DE LA MALADIE	46
6.1.	Complications auto-immunes	46
6.2.	Complications infectieuses	47
6.3.	Syndrome de Richter	48
6.4.	Cancers solides associés	48
II-	THERAPIES CIBLEES : LES INHIBITEURS DE BTK	49
1.	LA LYMPHOPOÏESE B	49
2.	PRESENTATION DU BCR (B CELL RECEPTOR)	50
2.1.	Généralités	50
2.2.	Voies de signalisations liées au BCR	51
2.3.	Implication dans la LLC	52
3.	ROLE DU MICRO-ENVIRONNEMENT	53
3.1.	Les cellules nourricières	54
3.2.	Les cellules stromales mésenchymateuses	54
3.3.	Les lymphocytes T	55
3.4.	Les chimiokines	55
4.	LA BRUTON TYROSINE KINASE	56
5.	LES INHIBITEURS BTK	58
5.1.	Ibrutinib	58
5.2.	Acalabrutinib	61
5.3.	Zanubrutinib	62
6.	LE CHOIX DE L'INHIBITEUR DE BTK	65
6.1.	Effets indésirables cardiovasculaires	65
6.2.	Interactions médicamenteuses	67
7.	LES RESISTANCES AUX IBTK	67
8.	LE DEVELOPPEMENT D'IBTK NON COVALENTS	70
III-	ROLE DU PHARMACIEN ET RELATION VILLE-HOPITAL	72
1.	LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	72
1.1.	Comorbidités	72
1.2.	Interactions médicamenteuses et alimentaires	72
1.3.	Prévention des effets indésirables	73
1.3.1.	Risque infectieux	74
1.3.2.	Troubles hématologiques	74
1.3.3.	Toxicité cardiaque	75
1.3.4.	Troubles digestifs	76
1.3.5.	Troubles cutanés	78
1.3.6.	Mucite	79
1.4.	Entretien pharmaceutique	80
1.5.	Gestion du stock à l'officine	81
1.6.	La crise de la Covid-19	82
2.	LE LIEN VILLE-HOPITAL	84
2.1.	Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030	84
2.2.	ONCO Hauts de France	84
3.	LA COORDINATION VILLE-HOPITAL	85
3.1.	Infirmier de pratique avancée	85
3.2.	Le dossier pharmaceutique	88
3.2.1.	Dossier Médical partagé	90
3.2.2.	Mon espace santé	90
4.	EN PRATIQUE	91

4.1.	Circuit hospitalier -----	91
4.1.1.	Centre Hospitalier de Dunkerque -----	91
4.1.2.	Centre Hospitalier Universitaire de Lille -----	93
4.1.3.	Centre Hospitalier de Valenciennes -----	93
4.2.	Circuit industriel -----	94
4.2.1.	Janssen -----	94
4.2.2.	AstraZeneca -----	95
CONCLUSION	-----	96
ANNEXES	-----	97
BIBLIOGRAPHIE	-----	115

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	Analyse des bandes chromosomiques
AC	Anticorps
ADCC	Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps
AG	Antigène
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
BCL2	Protéine de Survie du Lymphome-2
BCR	B Cell Receptor
BFGF	Facteur de croissance basique des fibroblastes
BMSC	Cellules stromales de la moelle osseuse
BOM	Biopsie ostéoméduillaire
BR	Bendamustine + rituximab
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
CBC	Complete blood count
CD	Cluster of Differentiation
CFU-L	Colony Forming Unit-Lymphoid
CH	Centre Hospitalier
CIT	Chimio-immunothérapie
CMA	Micropuce chromosomique
CMV	Cytomégalovirus
CNA	Altérations du nombre de copie d'ADN
CK	Caryotype complexe
CPAg	Cellule Présentatrice d'Antigène
CR	Rémission Complète
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMP	Dossier Médical Partagé
DP	Dossier Pharmaceutique
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EPO	Erythropoïétine
ERK	Extracellular Regulated Kinase
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FA	Fibrillation Auriculaire
FCR	Fludarabine – Cyclophosphamide – Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Cellules dendritiques folliculaires
FISH	Fluorescent in situ hybridization
GVHD	Maladie chronique du Greffon Contre l'Hôte
GVL	Greffe contre Leucémie
HAS	Haute Autorité de Santé
HS1	Protéine Lyn substrat-1
HTA	Hypertension artérielle
IBTK	Inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase
IC	Insuffisance cardiaque
IG	Immunoglobuline
IGVH	Chaîne Lourde d'Immunoglobuline
IPA	Infirmier de Pratique Avancé
IR	Insuffisance Rénale
ITAM	Motif d'activation des récepteurs immuns basé sur la tyrosine

ITK	Kinase inductible par l'interleukine-2
LC	Lymphocyte
LDH	Lactate Déshydrogénase
LDT	Le temps de doublement des lymphocytes
LH	Lymphome Hodgkinien
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LLC-IPI	Indice Pronostic International de la Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
LPD	Troubles lymphoprolifératifs à cellules B
MAPKs	Mitogen Activated Protein Kinases
MBL	Lymphocytose monoclonale B
MIP-1α et β	Macrophage inflammatory protein 1 α , β
MP	Maladie Progressive
MRD	Maladie Résiduelle Minimale
MS	Maladie Stable
nciBTK	Inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase Non Covalent
NFκB	Nuclear Factor Kappa B
NFKp30	Récepteur activateur de la protéine p30 liée aux cellules NK
NFS	Numération Formule Sanguine
NGI	Not generally indicated
NK	Cellules tueuses naturelles (<i>Natural killer</i>)
NLC	Cellules Nourricières Dérivées de Monocytes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Overall Response Rate
OS	Survie Globale
PD-1	Protéine de mort cellulaire programmée 1
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
P-gp	P-glycoprotéine
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
PKC	Protéine Kinase C
PLC-γ2	Phospholipase C-Gamma-2
PTDINSP3	Phosphatidylinositol-3,4,5
PTK	Protéine Tyrosine kinase cytoplasmique
QR	Research question
RMH	Royal Marsden Hospital
RP	Rémission Partielle
RS	Syndrome de Richter
s-β2M	Bêta2-microglobuline sérique
SHP1	Tyrosine Phosphatase-1
SHIP1/2	Inositol 5-Phosphatases-1/2
SNP	Single Nucléotide Polymorphism
SSP	Survie sans progression
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TAI	Thrombocytopénie Auto-Immune
TDA	Test direct à l'anti-globuline
TEC	Tyrosine kinase endothéliale
TFS	Survie sans traitement
TRG	Taux de réponse globale
TTFT	Temps jusqu'au premier traitement
VEGF	Facteur de croissance endothéliale vasculaire
XLA	Agammaglobulinémie liée à l'X

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 selon info cancer (2022) ³	23
Figure 2 : Frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa. Panel A, présence de petits lymphocytes (au centre) et d'ombres de Gümprrecht (périphériques). Panel B, présence de prolymphocytes, d'après Merle-Beral H et al (2012) ¹⁰	25
Figure 3 : Survie globale des patients selon la présence d'aberrations chromosomiques récurrentes connues (A) et selon le nombre d'altérations du nombre de copie d'ADN (CNA) (B) d'après Rosenquist R et al (2013) ¹²	28
Figure 4 : Probabilité de progression de la maladie selon la durée (en mois) sans traitement en fonction des anomalies chromosomiques, d'après Döhner H et al (2000) ¹⁷	29
Figure 5 : Anomalies de <i>TP53</i> dans la LLC d'après Mollstedt J et al (2023) ¹⁸	30
Figure 6 : Signalisation induite par le BCR selon le statut mutationnel IgVH d'après Mollstedt J et al (2023) ¹⁷	31
Figure 7 : Paysage mutationnel et voies de signalisation dérégulées dans la LLC selon Mollstedt J et al (2023) ¹⁷	32
Figure 8 : Exemple de courbes du temps jusqu'au premier traitement (TTFT) de patients classés par LDT dans une cohorte (protocole O-CLL1-GISL sur 498 patients italiens) selon Morabito F et al (2021) ²⁷	33
Figure 9 : Résumé des marqueurs pronostiques de la LLC d'après González-Gascón-Y-Marín et al ⁴² (2021)	36
Figure 10 : Evaluation pré traitement d'une LLC selon les recommandations du groupe FILO d'après Quinquenel et al ^β (2020)	39
Figure 11 : Recommandations du groupe FILO pour le traitement de première intention de la LLC d'après Quinquenel et al ^β mis à jour en 2023	40
Figure 12 : Résumé schématique d'une cellule LLC avec ses cibles thérapeutiques d'après Yosifov DY et al ⁴⁵ (2019)	42
Figure 13 : Traitements de rechute de la LLC selon les recommandations du groupe d'étude français sur la LLC (FILO) ⁸ mises à jour en 2023	46
Figure 14 : Schéma des mécanismes induisant des cytopénies auto-immunes dans la LLC, d'après Hodgson et al ⁶⁶ (2011)	47
Figure 15 : Représentation schématique du BCR d'après Quinquenel A ⁷³ (2018) ..	50
Figure 16 : Les voies de signalisation du BCR d'après Ten Hacken et al ⁷⁴ (2016) ..	51
Figure 17 : Voies de signalisation et de rétrocontrôle du BCR d'après Veronese L (2013) ⁷⁷	52
Figure 18 : Schématisation du microenvironnement de la cellule leucémique chronique d'après Ten Hacken et al ⁷⁴ (2016)	54
Figure 19 : Structure de la BTK et interactions moléculaires associées, d'après Hendriks et al ⁸⁵ (2014)	56
Figure 20 : Voies de signalisation du BCR et du CXCR4 et conséquences cellulaires associées d'après Schmid VK et al ⁸⁶ (2024)	57
Figure 21 : Voies de signalisation impliquées dans les mécanismes d'action des iBTK et les effets hors cible dans la LLC, d'après Robak T et al ⁹⁴ (2022)	60
Figure 22 : Sélectivité kinase du Zanubrutinib et de l'Ibrutinib, d'après TAM CS et al ¹⁰⁵ (2023)	63
Figure 23 : Résumé visuel du choix de thérapeutique selon les caractéristiques des patients, des effets indésirables fréquents et des interactions médicamenteuses d'après Ahn IE et al ¹⁰⁹ (2022)	65
Figure 24 : Effets indésirables cardiovasculaires des iBTK et prise en charge conseillée, d'après Aghel N et al ¹⁰⁹ (2023)	66

Figure 25 : Choix de l'inhibiteur de BTK selon les caractéristiques cardiovasculaires des patients selon le consensus international sur la gestion du risque cardiovasculaire des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans la LLC ¹¹¹ (2023)	66
Figure 26 : Mécanismes de résistance acquis les plus souvent rencontrés, d'après Mouhssine S et al ¹¹³ (2024)	68
Figure 27 : Principaux mécanismes de la résistance à l'ibrutinib par la mutation R665W de PLC-γ2 d'après Liu et al ¹¹⁷ (2015)	69
Figure 28 : Voies de signalisations classique et alternative dans les cellules B, selon Chirino A et al ¹¹⁴ (2023).....	69
Figure 29 : Schématisation moléculaire des interactions protéine-ligand montrant la liaison des inhibiteurs covalents (haut) et non covalents (bas) dans la poche de liaison ATP de BTK, d'après Chirino et al ¹¹⁴ (2023)	70
Figure 30 : Mutations sur les kinases BTK et PLCG2 induisant des résistances aux traitements par iBTK et nciBTK, d'après Montoya S et al ¹¹⁹ (2023).....	71
Figure 31 : Résumé schématique du déroulé des entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale la première année, selon l'Assurance Maladie ¹³⁰	80
Figure 32 : Gestion des traitements des maladies malignes dans le contexte de la Covid-19, d'après Von Lilienfeld-Toal et al ¹³⁶ (2020).....	83
Figure 33 : Implication de l'IPA en onco-hématologie et hémato-gériatrie, d'après BONNET G ¹⁴⁰	86
Figure 34 : Survie globale de patients sous Ibrutinib selon le protocole AMA, selon le groupe d'étude FILO ¹⁴¹ (2020)	87
Figure 35 : Parcours du patient avec mise en place de l'AMA dans le service d'hématologie au centre Léon Bérard, Lyon ¹⁴²	87
Figure 36 : Retours d'expérience des interventions pharmaceutiques réalisées dans le cadre de l'AMA au sein du service d'hématologie du centre Léon Bérard, Lyon ¹⁴²	88
Figure 37 : Les différents services du DP ¹⁴³	89
Figure 38 : Schématisation des échanges de mon espace santé et du DMP entre patients et professionnels ¹⁴⁵	91
Figure 39 : Exemple d'une fiche information patient délivrée par le CH de Dunkerque	92
Figure 40 : Exemple d'une fiche médicament délivrée par le CH de Dunkerque.....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score de Matutes.....	26
Tableau 2 : Comparaison des méthodes de détection des aberrations chromosomiques dans la LLC selon les perspectives et les recommandations de l'Initiative Européenne de Recherche sur la LLC (ERIC) ¹³ (2022).....	27
Tableau 3 : Intérêts cliniques des tests génétiques dans la LLC d'après Mollstedt J et al (2023) ¹⁷	31
Tableau 4 : Classification de Binet d'après Binet et al (1981) ³⁶	34
Tableau 5 : Classification de Rai, selon Rai et al (1975) ³⁷	35
Tableau 6 : Indice Pronostic International (LLC – IPI), selon Molica et al (2016) ³⁹ ...	36
Tableau 7 : Signification des scores issus du LLC – IPI.....	36
Tableau 8 : Exemples de diagnostics différentiels par analyse de l'immunophénotypage et du caryotype d'une hyperlymphocytose B monoclonale, d'après Zimmer L (2020) ⁴⁴	37
Tableau 9 : Recommandations des indications au traitement selon Hallek et al ⁹ (2018).....	38
Tableau 10 : Recommandations concernant l'évaluation de la réponse chez les patients atteints de LLC d'après les lignes directrices iwCLL ⁹ (2018).....	43
Tableau 11 : Définition de la réponse après le traitement d'après les lignes directrices iwCLL ⁹ (2018).....	44
Tableau 12 : Prophylaxie anti infectieuse selon le traitement d'après les recommandations du groupe d'étude français sur la LLC (FILO) ⁸ (2020).....	48
Tableau 13 : Différenciation de la cellule B dans la moelle osseuse.....	50
Tableau 14 : Implications des principales tyrosines kinases dans la LLC.....	53
Tableau 15 : Interactions entre récepteur et ligand : fonctions cellulaires dans le microenvironnement de la LLC.....	56
Tableau 16 : Résumé de 5 études sur l'Ibrutinib.....	59
Tableau 17 : Résumé de 5 études sur l'Acalabrutinib.....	62
Tableau 18 : Résumé de 2 études sur le Zanubrutinib.....	62
Tableau 19 : Profilage des kinases à des concentrations de 100 x IC50 basées sur BTK IC50, selon TAM CS et al ¹⁰⁵ (2023).....	63
Tableau 20 : Résumé des propriétés pharmacologiques des 3 iBTK actuellement sur le marché.....	64
Tableau 21 : Gestion des toxicités cardiovasculaires pendant le traitement par iBTK d'après le consensus international sur la gestion du risque cardiovasculaire des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans la LLC ¹¹² (2022).....	67
Tableau 22 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des inhibiteurs de BTK avec un inhibiteur du CYP 3A4.....	73
Tableau 23 : CTCAE de la neutropénie selon l'U.S. department of health and human services ¹²⁰ (2017).....	74
Tableau 24 : CTCAE de l'anémie et de la thrombopénie selon l'U.S. department of health and human services ¹²⁰ (2017).....	75
Tableau 25 : CTCAE des troubles digestifs principaux selon l'U.S. department of health and human services ¹²⁰ (2017).....	76
Tableau 26 : Principaux conseils hygiéno-diététiques dans la prise en charge des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la constipation.....	77
Tableau 27 : Principaux médicaments prescrits et délivrables dans la prise en charge des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la constipation.....	78
Tableau 28 : CTCAE de la peau sèche selon l'U.S. department of health and human services ¹²⁰ (2017).....	78

Tableau 29 : *CTCAE* de la mucite selon l'U.S. department of health and human services¹²⁰(2017)..... 79

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente de l'adulte. Son évolution clinique est très hétérogène. Le traitement dépend du stade de la maladie : environ un tiers des patients présenteront une maladie indolente et ne nécessiteront jamais de traitement, un tiers évolueront vers un stade nécessitant la mise en œuvre d'un traitement tandis que le dernier tiers nécessiteront un traitement d'emblée au diagnostic.

La mise en évidence du rôle essentiel du BCR et du microenvironnement dans la physiopathologie de la LLC a permis l'émergence de nouvelles thérapies ciblées comme les inhibiteurs de phosphoinositide 3-kinase (PI3K), les inhibiteurs de BCL2 et les inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase (BTK). Ces derniers ont démontré, dès les phases III de recherche clinique, leur supériorité comme traitement de première ligne comparativement aux immunochimiothérapies classiquement utilisées.

Ce travail aura pour objectif de décrire la classe des inhibiteurs de BTK comme traitement dans la leucémie lymphoïde chronique, de s'intéresser au lien entre la prescription hospitalière et la dispensation de ville de ces médicaments et comprendre ainsi le rôle du pharmacien d'officine dans cette dispensation.

La première partie de cette thèse sera dédiée à la physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique, les démarches diagnostiques clinique et biologique, la détermination des facteurs pronostiques et exposer les recommandations thérapeutiques actuelles.

La deuxième partie ciblera la description des inhibiteurs de BTK afin de comprendre leur mécanisme, leur place dans la prise en charge et de connaître les molécules disponibles actuellement.

La troisième partie présentera les modalités de prise en charge du traitement, de la prescription au suivi en officine, à travers l'expérience de différents services d'hématologie clinique de la région Nord et le rôle important du pharmacien d'officine dans la dispensation de ces thérapies au comptoir et dans la prise en charge globale de ces patients.

I- La leucémie lymphoïde chronique

1. Généralités

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne classée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans la 5^{ème} édition de la classification des tumeurs hémato lymphoïdes parue en 2022 (WHO-HAEM5), comme une tumeur à cellules B matures¹. Il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif chronique, c'est-à-dire une prolifération et une accumulation de lymphocytes B monoclonaux matures dans le sang, les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate) et la moelle osseuse.

1.1. Epidémiologie

La LLC est la leucémie la plus fréquente de l'adulte². Elle représente environ 30% de toutes les leucémies, 12,5% des hémopathies en Europe et aux Etats-Unis³. Elle touche deux fois plus les hommes que les femmes (sex ratio H/F = 2/1), avec un âge médian au diagnostic vers 71 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme⁴. Son incidence est estimée à environ 3,8 cas pour 100 000 habitants par an. Cependant, son incidence annuelle augmente avec l'âge avec 5 cas après 50 ans pour 30 cas après 80 ans pour 100 000 habitants (figure 1)³. Elle n'est jamais retrouvée chez les enfants. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 80%⁴.

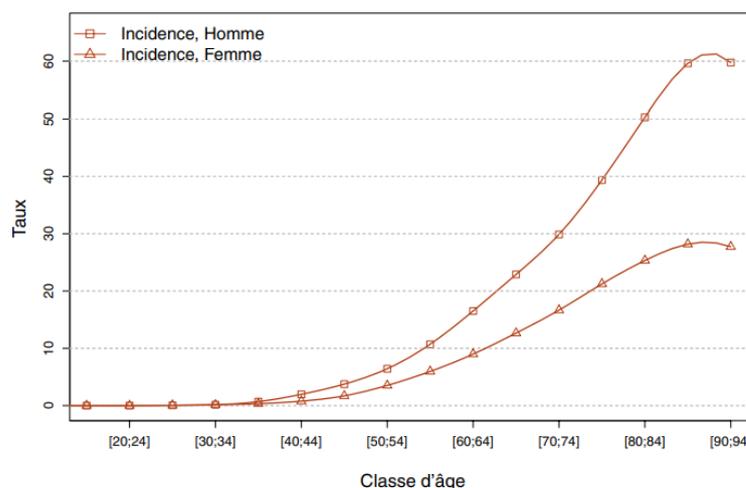


Figure 1 : Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 selon info cancer (2022)³

1.2. Prédispositions

Il existe des **prédispositions ethniques**. L'incidence est plus élevée chez les patients caucasiens non hispaniques et plus faible chez les asiatiques (Chine, Inde et Japon)^{5,7,8}. Cependant, les causes de ces disparités ethniques restent encore mal connues.

Il existe également des **prédispositions génétiques**. En effet le risque de survenue d'une LLC est plus important en cas d'antécédents de LLC au sein d'une même famille avec un risque relatif 8,5 fois plus élevé chez les descendants. Ce même risque est 9,9 fois plus élevé s'il s'agit d'un homme et 6,7 fois plus élevé s'il

s'agit d'une femme⁴. Un phénomène d'anticipation est observé chez la descendance dans le cas où les parents sont atteints de LLC : lorsque qu'un diagnostic est posé à 71 ans en moyenne chez les parents, ce diagnostic est posé en moyenne à 55 ans chez les descendants.

D'autres études ont également montré qu'il existe des associations familiales entre différents troubles lymphoprolifératifs à cellules B (LPD) avec des risques deux fois supérieurs de lymphomes non Hodgkinien (LNH) et de lymphomes Hodgkinien (LH) en cas de parents atteint de LLC⁶.

La recherche de facteur de susceptibilité génétique a mis en évidence le rôle de certains loci^{6,7}, comme :

- Le locus de susceptibilité sur le chromosome 2 (2q21.2) augmentant le risque de LLC avec une transmission autosomique récessive à la descendance. Cette région comprend notamment le gène du récepteur de la chimiokine CXCR4 qui est surexprimé dans les cellules LLC.
- Le locus 6p22.1 à transmission récessive qui correspond au locus majeur d'histocompatibilité.
- Le locus 18q21.1 à transmission dominante

1.3. Circonstances de découverte et signes cliniques

La LLC est une maladie d'évolution relativement lente. Dans la majorité des cas, la découverte se fait de manière fortuite au détour d'un résultat de prise de sang mettant en évidence une hyperlymphocytose. Lors du diagnostic, il est estimé que 80%² des patients sont asymptomatiques. Elle peut parfois se manifester par un syndrome tumoral : adénopathie ou poly adénopathies⁴, splénomégalie. Le diagnostic peut être évoqué à la suite d'infections fréquentes et/ou récidivantes ou des conséquences cliniques de l'insuffisance médullaire (syndrome anémique...) ou des complications auto-immunes (anémie hémolytique auto immune (AHAI)).

2. Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique

2.1. Hémogramme

Il s'agit du premier examen réalisé. Le diagnostic d'une LLC nécessite la présence d'au moins $5.10^9/L$ de lymphocytes B clonaux avec un profil immunophénotypique caractéristique dans le sang périphérique pendant au moins 3 mois consécutifs⁸. La présence de moins de $5.10^9/L$ de lymphocytes B clonaux doit faire évoquer le diagnostic de lymphocytose monoclonale B (MBL), qui est le stade qui précède l'apparition de la LLC⁸.

Une thrombopénie peut également être observée dans 5-10% des cas et est généralement de mauvais pronostic (insuffisance médullaire, purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI)). La numération des réticulocytes est aussi réalisée, en particulier en cas d'anémie, afin d'orienter la stratégie des examens complémentaires dans l'objectif de caractériser le mécanisme de l'anémie.

2.2. Frottis sanguin

Les lymphocytes visualisés au frottis sont généralement petits, matures avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et un noyau à chromatine mature dépourvu de nucléoles^{9,10}. Toute atypie cytologique doit faire éliminer une dissémination d'un lymphome non-Hodgkinien-B par des examens complémentaires. La présence d'autres cellules éclatées appelées « ombres de Gümprécht » ou « noyaux nus » (figure 2) est caractéristique de la LLC. Il a d'ailleurs été démontré que la présence de ces ombres de Gümprécht était un facteur pronostic défavorable car elle oriente vers une forme de LLC plus agressive⁹.

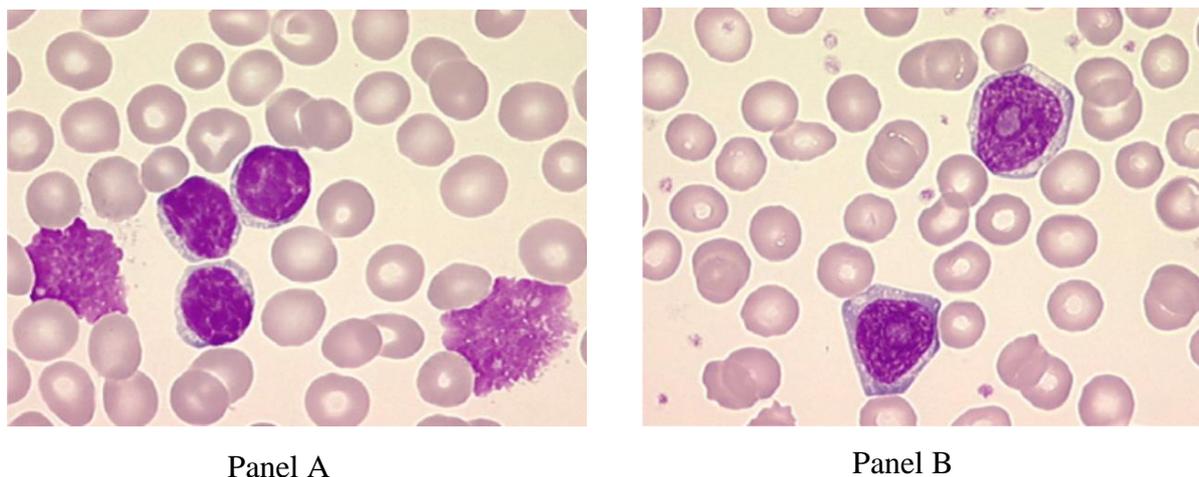


Figure 2 : Frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa. Panel A, présence de petits lymphocytes (au centre) et d'ombres de Gümprécht (périphériques). Panel B, présence de prolymphocytes, d'après Merle-Beral H et al (2012)¹⁰

La présence de prolymphocytes peut aussi être observée (figure 3) jusqu'à 10-15%. Ces 10-15% ne remettent pas en cause le diagnostic, mais sont corrélés à une forme plus agressive de LLC⁹. Auparavant, un taux d'au moins 55% de prolymphocytes était défini comme une leucémie prolymphocytaire⁸ tandis qu'aujourd'hui, l'OMS¹ la classifie comme une leucémie splénique à cellules B avec nucléoles proéminents.

2.3. Immunophénotypage

L'immunophénotypage des lymphocytes se réalise par cytométrie de flux et est obligatoire pour déterminer la clonalité des lymphocytes B et établir le score de Matutes (tableau 1)^{8,9}.

Dans la LLC :

- Sont exprimés : l'antigène de surface CD5 (marqueur des lymphocytes T) avec les antigènes de lymphocytes B de surface CD19 (marqueur pan-B), CD20 (marqueur des cellules B matures, qui est cependant moins exprimé que dans les cellules B normales) et CD23 (marqueur d'activation des lymphocytes B)^{9,10}.
- Sont faiblement exprimés voire absents : le FMC7, CD22 (marqueur des cellules B au repos), et le CD79b (chaîne accessoire β du récepteur pour l'antigène)¹⁰.
- Chaque clone présente une monotypie de ses chaînes légères c'est-à-dire l'expression d'un seul type de chaîne légère d'immunoglobuline (κ ou λ) à la surface de sa cellule.

Ces caractéristiques citées précédemment sont d'ailleurs la base de la classification de Matutes (ou *Royal Marsden Hospital* ou *RMH*) : celle-ci permet notamment d'affirmer diagnostic de la maladie, ou de l'exclure dans certains cas, et contribue au diagnostic différentiel avec les disséminations sanguines de lymphomes B non hodgkiniens^{8,10}.

Marqueurs antigéniques	1 point	0 point
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 ou CD79b	Faible ou -	Fortement exprimé
FMC7	-	+
Ig de surface monotypique	Faiblement exprimée	Fortement exprimée

Tableau 1 : Score de Matutes

Un score supérieur ou égal à 4 pose le diagnostic de LLC alors qu'un score inférieur à 3 exclut le diagnostic et oriente vers un autre syndrome lymphoprolifératif B. Un score égal à 3 peut correspondre à une LLC atypique mais demande des démarches diagnostiques supplémentaires (biopsie, exérèse de ganglion, caryotype...)

3. Facteurs pronostiques

3.1. Caryotype

La réalisation d'un caryotype n'est pas obligatoire car il n'y a pas d'anomalies cytogénétiques spécifiques de la LLC. Toutefois, il est recommandé dans un but pronostique et dans la recherche d'un diagnostic différentiel, par exemple la t(11 ;14) est souvent associée à un lymphome du manteau. Le rôle pronostique se base sur la présence ou non d'aberrations chromosomiques au caryotype. Un caryotype complexe (CK) est défini lorsqu'il y a la présence d'au moins 3 aberrations chromosomiques (structurelles et/ou numériques)^{8,11,12,13}. La présence d'un CK a un rôle pronostique péjoratif. De plus, un CK présentant plus de 3 aberrations chromosomiques est associé à un stade avancé de la maladie et une survie globale plus courte¹³.

3.2. Méthodes et pratique

Dans les années 1980, l'analyse des bandes chromosomiques (ABC) était utilisée dans la recherche des aberrations chromosomiques et permettait dans 40 à 50% des cas la détection de celles-ci¹³. Dans les années 2000, la *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) était devenue la technique de référence dans la recherche d'aberrations génomiques récurrentes connues^{12,13}, comme en témoigne les lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de la LLC publiées par *l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) en 2008¹⁴ dont les recommandations étaient de toujours réaliser une FISH dans les essais cliniques et avant chaque nouvelle ligne de traitement. Cette technique permet dans 80% à 90% des cas la détection de lésions cytogénétiques dans la LLC. Puis, l'analyse par micropuce chromosomique (CMA) a permis, grâce à l'utilisation de matrices CGH (array-CGH) et les matrices de *Single Nucléotide Polymorphism* (SNP), de détecter les altérations du nombre de copies d'un génome en une seule fois¹³. Des avantages

et des inconvénients sont propres à chaque technique (tableau 2) mais les informations fournies demeurent complémentaires. En pratique clinique, seul le caryotype conventionnel et la FISH sont réalisés.

Technique	Caryotype conventionnel	FISH	CMA
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du génome entier - Analyse de cellule unique - Détection des réarrangements chromosomiques équilibrés (translocation, inversion) - Détection de l'évolution clonale - Découverte de nouvelles anomalies (et caryotype complexe) - Sensibilité : 10 à 15% selon le nombre de métaphases analysées - Nécessite la culture de cellules avec un mitogène de Lc B pour augmenter la sensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de lots - Etude des cellules en interphase - Résolution : 150 à 900 Ko en fonction de la taille de la sonde - Sensibilité : 3 à 5% - Ne nécessite pas de cellules cultivées 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du génome entier - Découverte de nouvelles anomalies (et complexité génomique) - Découverte de nouvelles anomalies déséquilibrées avec définition exacte des régions et gènes impliqués (dans la limite de la résolution) - Détection de régions (submicroscopiques) - Détection des régions d'homozygotie (puces à SNP) - Résolution : 50 Ko ou moins - Bornage des régions minimales altérées - Ne nécessite pas de cellules cultivées
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'échec de culture - Limite de résolution : 10 à 20 Mo - La définition exacte des réarrangements ne peut pas être mise en évidence seulement par l'analyse des bandes - Impossible de détecter les régions d'homozygotie - Analyse lente et laborieuse (au cas par cas) 	<ul style="list-style-type: none"> - Détection uniquement des anomalies pour lesquelles la sonde a été conçue - Plusieurs sondes sont nécessaires pour examiner plus anomalies (4 ou 5) - L'analyse de l'évolution clonale peut être négligée - Impossible de détecter les régions d'homozygotie ou d'instabilité génomique 	<ul style="list-style-type: none"> - Impossible de détecter des réarrangements chromosomiques équilibrés (translocations) - Sensibilité de 10 à 20% dépendante de la plateforme - Un enrichissement en cellules tumorales peut être nécessaire si la charge tumorale est faible

Ko = kilo octet

Tableau 2 : Comparaison des méthodes de détection des aberrations chromosomiques dans la LLC selon les perspectives et les recommandations de l'Initiative Européenne de Recherche sur la LLC (ERIC)¹³ (2022)

Les aberrations chromosomiques les plus fréquemment rencontrées sont ^{8,9,12} :

- Délétion 17p (del17p) : 3-7% des patients. Région qui code notamment pour le gène *TP53*. Son activation entraîne l'arrêt du cycle cellulaire pour réparer l'ADN ou l'apoptose lorsque la cellule a accumulé trop de dommages d'ADN^{12,15,16}. Les patients porteurs de cette del17p possèdent le plus souvent d'autres marqueurs de mauvais pronostic tels que la présence d'*IgVH* non muté (U-CLL) une augmentation de l'expression de CD38 et de ZAP 70.
- Délétion 11q (del11q) : 10-17% des patients. Région qui code aussi pour des gènes suppresseurs de tumeurs comme *ATM* et qui sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire en activant p53 et en augmentant la réparation de l'ADN. La présence de cette délétion est associée à un âge plus jeune au moment du diagnostic.
- Délétion 13q (del13q) : 35-45% des patients. Il s'agit de l'anomalie la plus fréquente au moment du diagnostic. Région qui code pour plusieurs micrRNA qui régulent négativement le gène anti apoptotique *BCL2*.
- Trisomie 12 (tri12) : 11-16% des patients. Ce fut l'une des premières anomalies détectable et considérée comme récurrente dans la LLC. Dans 10% des cas elle est associée à une trisomie 19^{11,13} et la présence de ces 2 trisomies confère une maladie plus indolente et un meilleur pronostic.

La présence de ces anomalies a une influence directe sur la survie globale des patients (figure 3).

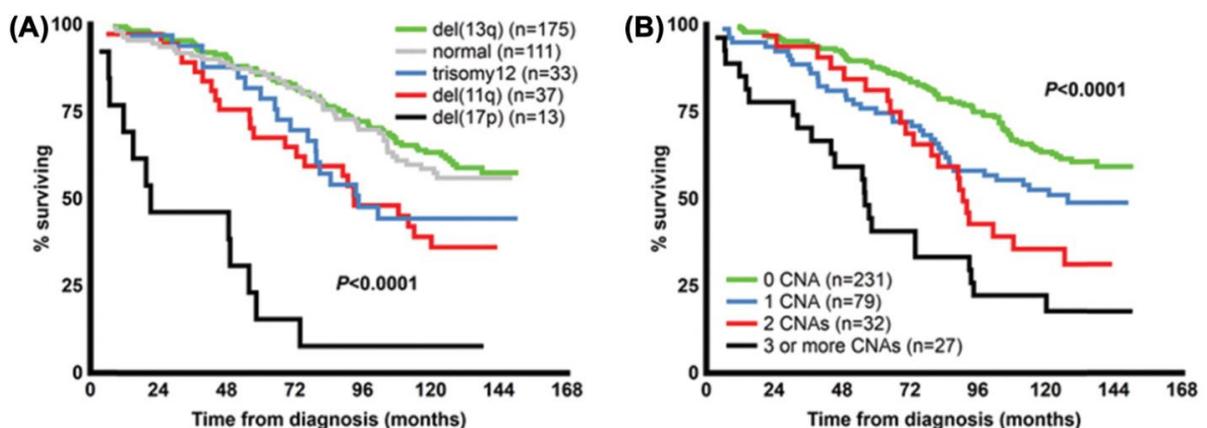


Figure 3 : Survie globale des patients selon la présence d'aberrations chromosomiques récurrentes connues (A) et selon le nombre d'altérations du nombre de copie d'ADN (CNA) (B) d'après Rosenquist R et al (2013)¹²

Des essais cliniques⁹ montrent que la présence de certaines anomalies participe à la résistance des traitements conventionnels : les patients avec des cellules leucémiques présentant une mutation del(17p) et/ou mutation du gène *TP53* semblent avoir un pronostic inférieur et une résistance plus élevée aux traitements par alkylants et/ou analogues de la purine. Ces patients ont de meilleures réponses cliniques lorsqu'ils sont traités par inhibiteurs de BTK, de phosphatidylinositol 3-kinase ou de BCL2.

En outre, la présence ou non de ces anomalies participent clairement à des différences en termes de pronostic, de progression et de survie chez les patients (figure 4).

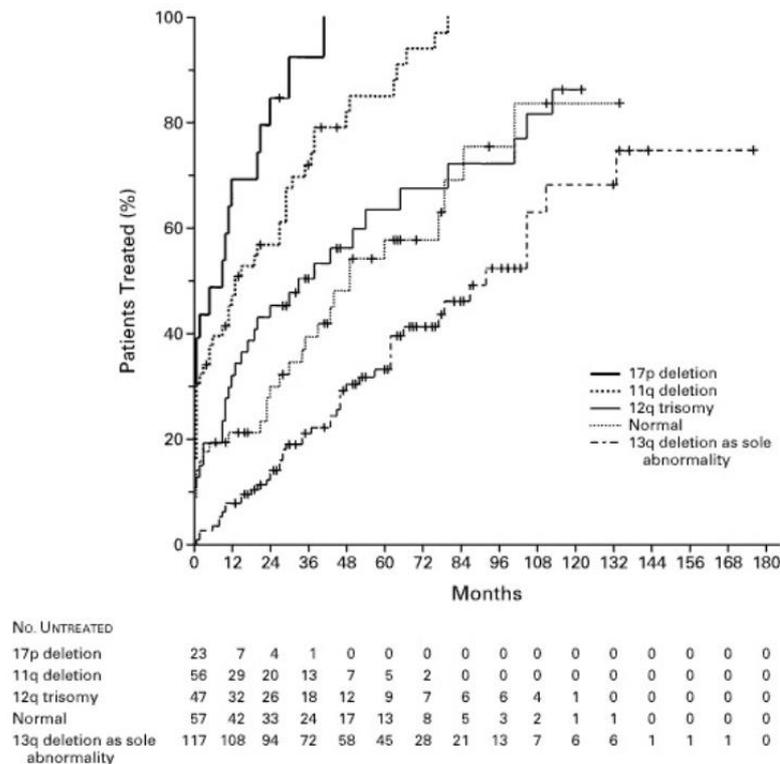


Figure 4 : Probabilité de progression de la maladie selon la durée (en mois) sans traitement en fonction des anomalies chromosomiques, d'après Döhner H et al (2000)¹⁷

3.3. Altération du gène *TP53*

Ce gène est situé sur la bande 13 du bras court du chromosome 17 (17p13) et code pour une protéine suppresseur de tumeur p53. Cette protéine intervient dans la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose. En cas de lésion de l'ADN, p53 provoque soit l'apoptose soit l'arrêt du cycle cellulaire jusqu'à ce que la cellule ait terminé les processus de réparation de l'ADN, afin d'éviter la réplication d'anomalies génétiques potentiellement dangereuses. Deux anomalies de *TP53* sont observées dans la LLC : la mutation de *TP53* et la del(17p).

Il s'agit de l'un des facteurs pronostiques le plus important dans la LLC. C'est systématiquement recherché en pratique en cas d'indication au traitement car cela permet le choix de la thérapeutique et l'orientation vers les thérapies ciblées. La présence d'altérations de *TP53* est associée à des mécanismes de résistance aux traitements, notamment la chimio-immunothérapie (CIT), et une évolution agressive de la maladie. Si ces anomalies peuvent être détectées de l'ordre de 10% au moment du diagnostic, ce taux peut atteindre 30% en cas de rechute et 50% en cas de LLC réfractaire au traitement²², d'où la nécessité de réévaluer le statut de *TP53* à chaque nouvelle ligne de traitement.

Lorsqu'une anomalie est détectée, les fréquences sont les suivantes (figure 5)^{18,22} :

- La del(17p) est observé dans 5 à 10 % des cas représente la perte d'un allèle de *TP53* et est associée à une maladie à évolution rapide, à une résistance à la chimio-immunothérapie et à un très mauvais résultat clinique.

- Une del(17p) est détectée avec une mutation *TP53* dans environ 40 à 60 %
- Les 20 à 30 % des cas restants présentent une ou deux mutations *TP53* sans del(17p).

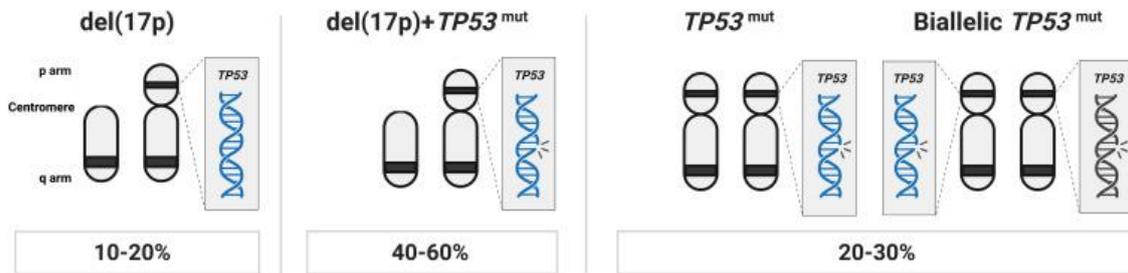


Figure 5 : Anomalies de *TP53* dans la LLC d'après Mollstedt J et al (2023)¹⁸

3.4. Mutations du gène variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (*IgVH*)

L'analyse du statut mutationnel des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IgVH*) a permis la distinction de deux sous types de LLC^{12,20,21,22} :

- **Les M-CLL** : « muté » : cellules leucémiques ayant acquis des mutations somatiques des gènes *IgVH* : elles présentent moins de 98% d'homologie de séquence avec la séquence germinale. Ce statut muté représente 60 à 70% des patients¹⁸.
- **Les U-CLL** : « non muté » : cellules leucémiques n'ayant pas acquis de mutations somatiques des gènes *IgVH* : elles possèdent 98% ou plus d'homologie de séquence avec la séquence germinale. Ce statut non muté représente 30 à 40% des patients¹⁸.

Sur le plan fonctionnel, cela serait la réactivité du BCR qui les différencie (figure 6). **Les cellules M-CLL** expriment des BCR ayant une haute affinité de liaison à un petit ensemble d'épitope antigénique : il s'agit d'un groupe restreint, et lorsque cela se produit, cela part la plupart du temps en anergie. Des exemples de cette réactivité restreinte a été démontrée via la liaison au β -(1,6)-glucane ou via les facteurs rhumatoïdes (FR)²⁰. Ce statut muté est relativement de bon pronostic avec une progression de la maladie plus lente.

Les cellules U-CLL, à l'inverse, expriment des BCR poly réactifs de faible affinité qui sont capables de reconnaître un large panel d'antigènes environnementaux mais aussi d'auto-antigènes présents dans le microenvironnement tumoral. De ce fait, les liaisons sont bien plus fréquentes et le BCR est bien plus stimulé²⁰ ce qui induit une plus grande capacité de prolifération cellulaire. Ces cellules ont une capacité accrue à phosphoryler une protéine nommée *Syk* qui est impliquée dans les voies de signalisation intracellulaire. La protéine ZAP 70 (qui fait partie de la famille de *Syk*) est aussi plus souvent exprimée dans les profils U-CLL que dans les profils M-CLL (protéine impliquée dans l'amplification des voies de survie et de prolifération). Ce statut non muté est un facteur de mauvais pronostic lié à une évolution clinique plus défavorable, une maladie plus agressive et donc une survie plus courte^{12,18,20,22}.

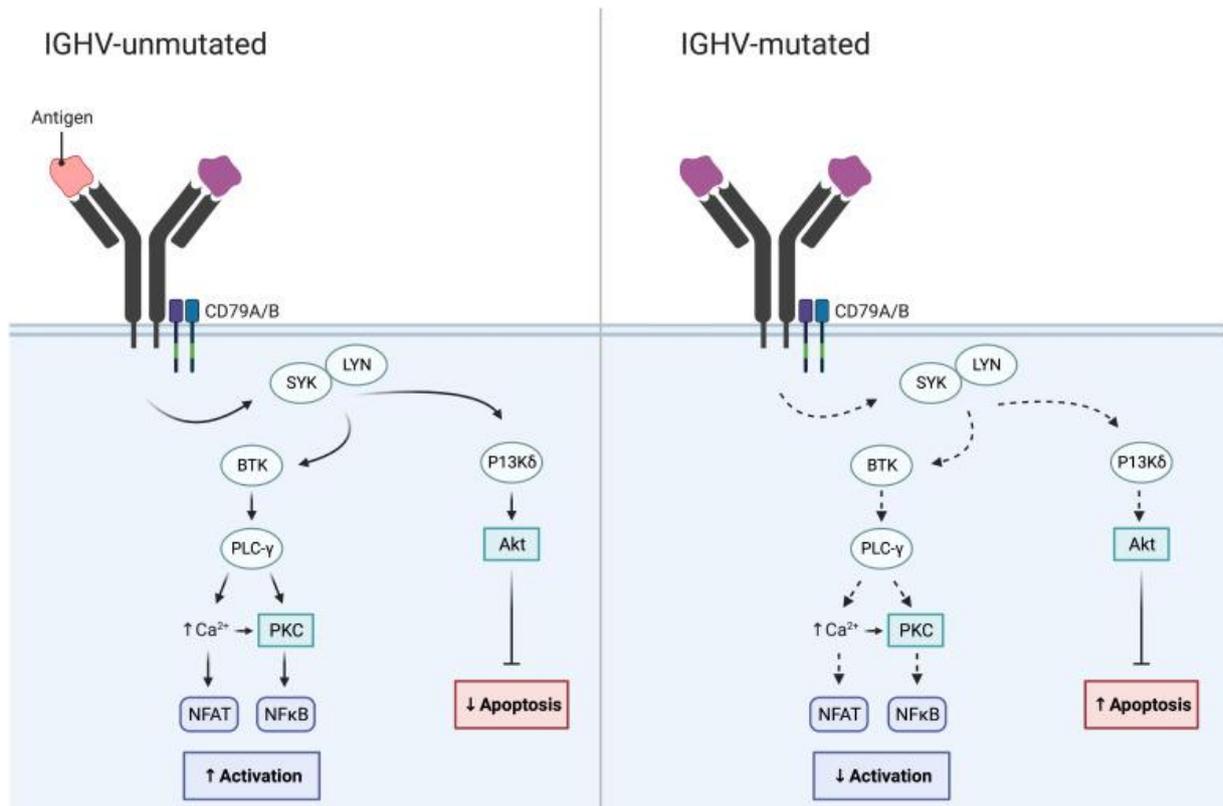


Figure 6 : Signalisation induite par le BCR selon le statut mutationnel IgVH d'après Mollstedt J et al (2023)¹⁷

C'est pourquoi il s'agit de l'un des marqueurs pronostiques les plus puissants de la LLC mais également un marqueur important dans le choix de la prise en charge (tableau 3).

Test génétique	Fréquence (au diagnostic)	Intérêt clinique
Caryotype complexe	CK élevé (5 aberrations) : 2%	CIT : pronostique iBTK et iBCL2 : prédictif
Aberration TP53	10%	CIT : pronostique et prédictif iBTK et iBCL2 : prédictif
Statut mutationnel IgVH	U-CLL : 30-40% M-CLL : 60-70%	CIT : pronostique et prédictif (M-CLL) iBTK et iBCL2 : prédictif (U-CLL)

iBTK = inhibiteur de BTK ; iBCL2 = inhibiteur de BCL2

Tableau 3 : Intérêts cliniques des tests génétiques dans la LLC d'après Mollstedt J et al (2023)¹⁷

3.5. Paysage mutationnel

Le séquençage du génome entier a permis la description du panorama mutationnel dans la LLC. Ce profil mutationnel des LLC est complexe. De nombreux gènes impliqués dans différentes voies de signalisation ou processus biologiques sont impliqués (figure 7). Parmi elles on retrouve des mutations des gènes *MYD88*, *NOTCH1*, *ATM*, *SF3B1*, *POT1* et *XPO1*. Les plus fréquentes (10%)¹⁸ portaient sur les gènes *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM*.

Elles peuvent ainsi être triées par voies de signalisation et processus cellulaires les plus couramment impliqués (figure 7), par exemple :

- Signalisation BCR : *BIRC3*, *NFKBIE*
- Signalisation NOTCH : *NOTCH1*, *FBXW7*
- Réparation de l'ADN : *ATM*, *TP53*
- Traitement de l'ARN et des ribosomes : *RPS15*, *SF3B1*, *XPO1*

NOTCH1 code pour une protéine transmembranaire ayant un rôle de facteur de transcription et qui est fortement impliquée dans les processus de signalisation, différenciation cellulaire et d'apoptose^{24,25}. Environ 10% des patients possèdent ces mutations au moment du diagnostic et que cette fréquence augmente lors de l'évolution de la maladie : fréquence augmentée jusqu'à 13-21 % chez les patients réfractaires à la chimio-immunothérapie et supérieur à 30 % lors de la transformation de Richter¹⁸. Les mutations de *NOTCH1* sont également associées à la trisomie 12 dans la LLC^{25,26}.

SF3B1 est un complexe responsable de la transformation du pré-ARNm en ARNm. Il est estimé qu'il est muté chez 5 à 15 % des patients à un stade précoce avec une fréquence croissante de 16 à 28% chez les patients en rechute et réfractaires¹⁸. Cette mutation provoque l'altération des processus cellulaires tels que la réponse aux dommages de l'ADN, la maintenance des télomères et la signalisation médiée par NOTCH.

BIRC3 est un constituant d'un complexe protéique qui régule négativement MAP3K14, élément régulateur central de la voie NF-κB. BIRC3 est muté chez 3 à 4% des patients au moment du diagnostic mais augmente jusqu'à 24% chez les patients réfractaires à la fludarabine.

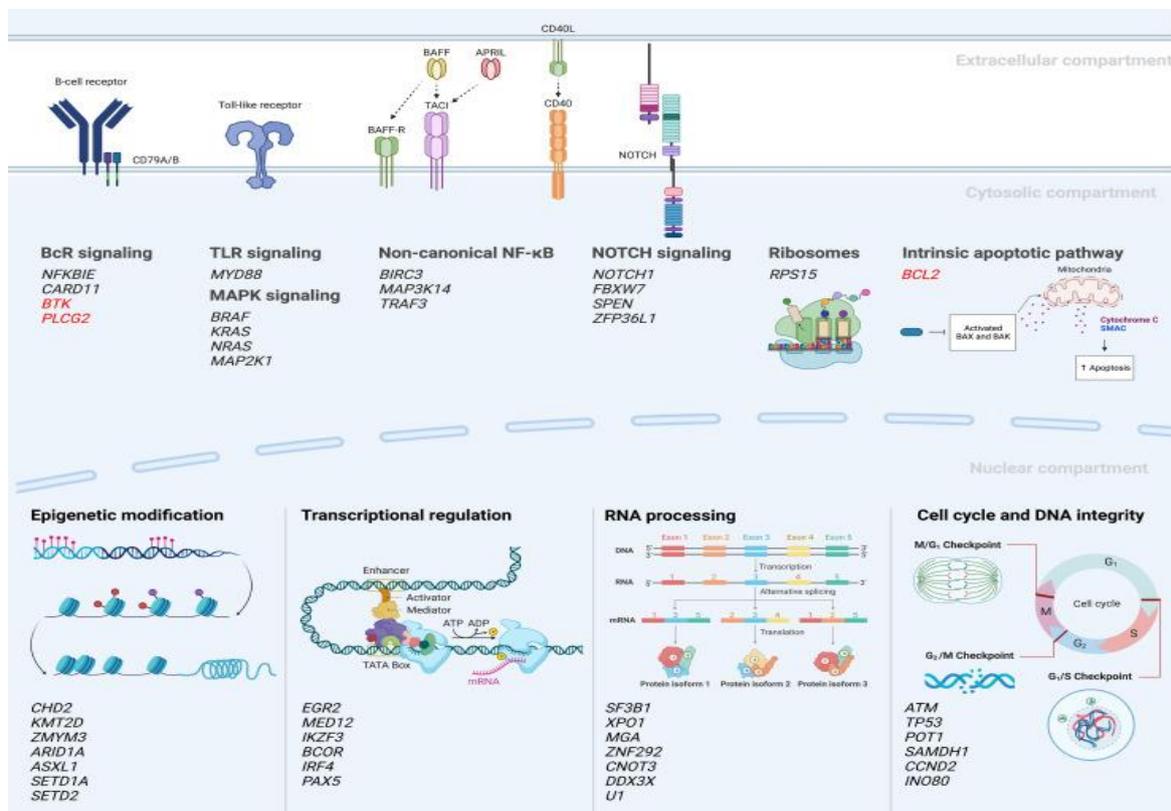


Figure 7 : Paysage mutationnel et voies de signalisation dérégulées dans la LLC selon Mollstedt J et al (2023)¹⁷

1.1. Le temps de doublement des lymphocytes

Le temps de doublement des lymphocytes (LDT) est défini par le temps nécessaire pour que le taux de lymphocytes périphériques double la valeur initiale observée^{20,27}. C'est un marqueur prédictif de la progression de la maladie qui est connu depuis plusieurs décennies²⁸ et facile à mettre en œuvre en routine. Un LDT court (inférieur ou égal à 12 mois) oriente vers une progression rapide de la maladie et donc une maladie plus agressive alors qu'un LDT long (supérieur à 12 mois) oriente vers un meilleur pronostic avec une maladie d'évolution plus lente (figure 8).

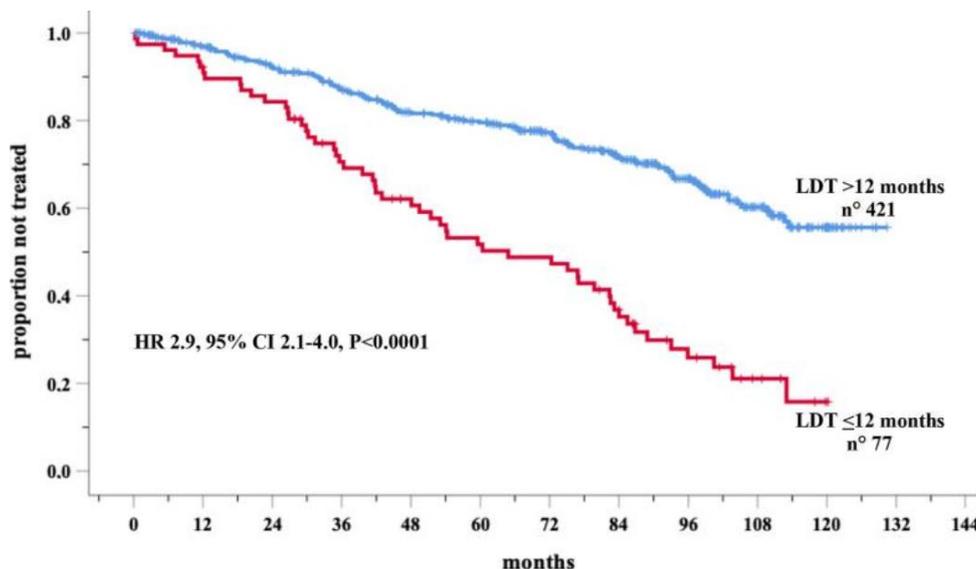


Figure 8 : Exemple de courbes du temps jusqu'au premier traitement (TTFT) de patients classés par LDT dans une cohorte (protocole O-CLL1-GISL sur 498 patients italiens) selon Morabito F et al (2021)²⁷

1.2. ZAP 70 et CD 38

ZAP est une protéine tyrosine kinase cytoplasmique (PTK)¹². Une fois recrutée et phosphorylée, elle active les voies de survie et de prolifération et est impliquée dans la migration cellulaire. Ancien facteur pronostic important dans la LLC, elle a été considérée comme un *surrogate* marqueur du statut mutationnel des IgVH. En effet les patients présentant plus de 20% de ZAP 70 dans les cellules leucémiques ont un délai plus court entre le diagnostic et le traitement initial de la maladie²⁰. La présence de cette protéine est associée à une signalisation accrue par le BCR, une survie cellulaire et est un facteur de risque plus important de LLC agressive.

CD38 est une glycoprotéine transmembranaire qui est exprimée par les cellules d'origine hématopoïétique et notamment par les lymphocytes T, B et les cellules *Natural Killer* (NK). Cette protéine possède diverses fonctions : régulation du calcium intracellulaire, récepteur de surface et interaction avec CD31¹² mais également un rôle complexe dans la prolifération lymphocytaire^{29,30}. Il existe une corrélation entre l'expression cellulaire de CD38 et le statut mutationnel du gène *IgVH* : les cellules leucémiques exprimant au moins 30% de CD38 sont souvent non mutées alors que celles exprimant un faible pourcentage (< 30%) de CD38 sont très

souvent mutées²⁰. Les patients *IgVH* mutés avec moins de 30% de CD38 ont un meilleur pronostic que les patients *IgVH* non mutés avec plus de 30% de CD38.

1.3. Marqueurs sériques

La **lactate déshydrogénase (LDH)** est une enzyme intra cellulaire ubiquitaire. Elle est relarguée dans la circulation sanguine en cas de lyse cellulaire ou d'altération tissulaire. Son taux est fréquemment utilisé comme l'un des marqueurs sériques conventionnels dans la LLC²⁹ et l'augmentation de celui-ci prédit des mauvais résultats. La LDH est aussi souvent associée à la trisomie 12. C'est un indicateur du temps jusqu'au premier traitement (TTFT) et de la survie sans progression (SSP)³². Une LDH élevée est associée à des survies sans progression et globale (OS) plus courtes. Cela permet notamment de prédire l'évolution de la LLC en syndrome de Richter (RS)²⁹.

La **bêta2-microglobuline sérique (s-β2M)** est un autre marqueur qui est également associé à la trisomie 12 et dont la présence en taux élevé est associée, au même titre que la LDH, à une SSP, une TFS et une OS plus courtes³². La s-β2M est dosé en routine depuis plusieurs années et permet ainsi de prédire la progression de la maladie^{31,34,35}.

1.4. Classifications

Les classifications RAI et BINET sont les classifications les plus anciennes et sont toujours utilisées aujourd'hui dans l'orientation des prises de décisions thérapeutiques et dans l'évaluation du pronostic des patients. C'est la classification de BINET qui est majoritairement utilisée en Europe et RAI est surtout utilisée aux Etats-Unis. En 2016, un groupe international de chercheurs a mis au point l'indice pronostic international (LLC-IPI) qui prend en compte les nouveaux facteurs pronostiques.

1.4.1. BINET

La classification de BINET est utilisée en pratique clinique car elle est simple à réaliser. Elle se base sur l'hémogramme et l'examen physique du patient (tableau 4).

	Stade A	Stade B	Stade C
Taux Hémoglobine	> 10g/dl	> 10g/dl	< 10g/dl
Taux Plaquettes	> 100 G/L	> 100 G/L	< 100 G/L
Aires ganglionnaires	Moins de 3	3 ou plus	3 ou plus
Survie estimée	10 ans	7 ans	2 ans

Tableau 4 : Classification de Binet d'après Binet et al (1981)³⁶

Distinction de trois groupes de patients et de leur prise en charge :

- Les patients stade A ne seront pas traités et ne nécessiteront à ce stade qu'un suivi médical et une surveillance. En effet des études⁹ ont démontré qu'un traitement à un stade précoce de la maladie n'entraîne pas de bénéfice en terme de survie.
- Certains patients du groupe B peuvent aussi rester au stade de la surveillance jusqu'à ce que leur maladie soit considérée comme « active » c'est-à-dire qu'ils présentent des symptômes ou des signes d'une maladie évolutive.⁹

- Stade C à haut risque, traitement d'emblée.

Cette classification est donc essentielle pour la prise de décision thérapeutique mais elle ne permet pas de prédire la réponse au traitement.

1.4.2. RAI

Utilisée classiquement en routine aux USA, elle se base sur le nombre d'aire ganglionnaire et l'hémogramme du patient (tableau 5). La classification de RAI permet de donner une estimation de la survie des patients en fonction du stade de la maladie, qui va de 0 à IV avec 3 groupes de risques distincts comprenant le stade 0 puis les stades I et II puis les stades III et IV.

Stade	Critères	Patient à risque
Stade 0	Lymphocytose médullaire et sanguine uniquement (> 5 G/L)	Faible
Stade I	Lymphocytose avec hypertrophie des ganglions	Intermédiaire
Stade II	Lymphocytose avec hypertrophie de la rate et/ou du foie	
Stade III	Lymphocytose avec anémie (Hb < 11g/dl)	Elevé
Stade IV	Lymphocytose avec thrombocytopénie (plaquettes < 100 G/L)	

Tableau 5 : Classification de RAI, selon Rai et al (1975)³⁷

1.4.3. Indice Pronostic International (LLC-IPI)

Avec l'identification de nouveaux marqueurs pronostiques, un groupe international de chercheurs a analysé des données de patients participant à huit essais cliniques randomisés en Europe et aux États-Unis afin de concourir à l'obtention d'un score utilisable en routine et permettant de prédire la survie globale chez chaque patient, notamment ceux diagnostiqués à un stade précoce. Il s'agit de l'Indice Pronostic International des patients atteints de LLC (LLC-IPI).

Il est facile à utiliser car il utilise 5 paramètres courants^{38,39} :

- **Age** : ≤ 65 ans VS > 65 ans
- **Stade clinique** : Binet A ou Rai 0 VS Binet BC ou Rai I-IV
- **Statut TP53** : aucune anomalie VS mutation del(17p) ou TP53 ou les deux
- **Statut mutationnel de l'IgVH** : muté VS non muté
- **Concentration sérique en β2-microglobuline** : ≤ 3,5 mg/L VS > 3,5 mg/L

La présence de ces facteurs correspond à des points (tableau 6) et la combinaison de ces points permet de distinguer 4 sous-groupes à risque, de prédire leur survie globale et leur TTFT^{40,41,42} (tableau 7).

Variable	Facteur pronostic	Points
(17p) / TP53	Délétion et/ou mutation	4
Statut mutationnel IgVH	Non muté	2

Stade clinique	Binet B/C ou RAI I-IV	2
Age	> 65 ans	1

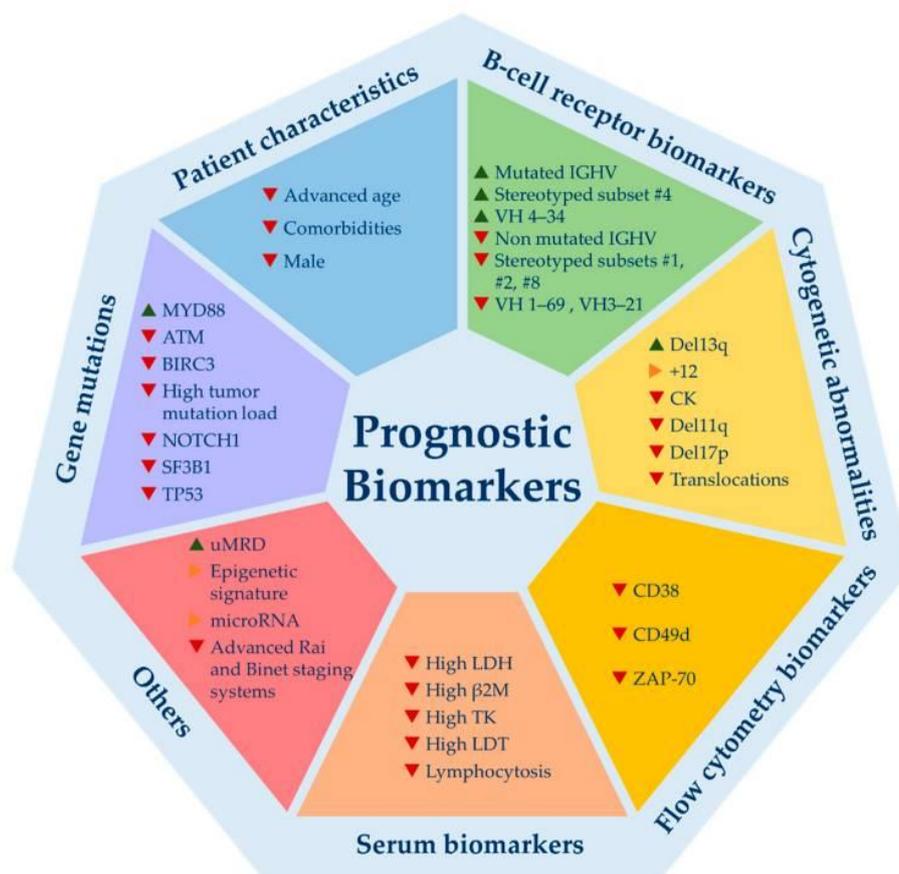
Tableau 6 : Indice Pronostic International (LLC – IPI), selon Molica et al (2016)³⁹

Score LLC-IPI	Groupe à risque	TFS sur 5 ans
0-1	Bas	78%
2-3	Intermédiaire	54%
4-6	Haut	32%
7-10	Très haut	0%

Tableau 7 : Signification des scores issus du LLC – IPI

1.5. En résumé

La LLC est une maladie très hétérogène et il existe un très grand nombre de marqueurs pronostiques (figure 9). Ces marqueurs sont d'origine cellulaires, génétiques, sériques mais il faut aussi prendre en compte l'âge, le sexe et les comorbidités de chaque patient qui ont une part importante dans la prise de décision thérapeutique.



▲ bon pronostic ; ▶ pronostic intermédiaire ; ▼ mauvais pronostic

Figure 9 : Résumé des marqueurs pronostiques de la LLC d'après González-Gascón-Y-Marín et al⁴² (2021)

2. Examens complémentaires

2.1. Biopsie ganglionnaire

Elle est réalisée uniquement pour confirmer un diagnostic en cas de suspicion d'un petit lymphome lymphocytaire⁴³ ou d'une transformation en syndrome de Richter⁷.

2.2. Myélogramme et biopsie ostéoméduleuse (BOM)

Le myélogramme et la BOM sont généralement inutiles au diagnostic de la LLC mais une BOM peut être réalisée dans la recherche d'un diagnostic différentiel. Le myélogramme permet de quantifier l'infiltration médullaire des lymphocytes qui dépasse généralement les 30%. La BOM informe sur l'infiltrat médullaire qui peut être interstitiel, nodulaire, mixte (interstitiel et nodulaire) ou diffus⁷.

2.3. Electrophorèse des protéines

Le plus souvent il existe une perturbation des protéines sériques chez les patients LLC avec une hypogammaglobulinémie qui vient majorer le risque infectieux. Un pic monoclonal d'immunoglobuline (souvent IgM) est retrouvé dans 10% des cas⁷.

2.4. Test de coombs direct

Également appelé test direct à l'anti-globuline (TDA), il est réalisé en routine pour caractériser la nature auto-immune d'une hémolyse (positivité au test). Il est aussi possible de mettre en évidence des fractions des compléments sur les hématies.

3. Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel est toujours réalisé avec les autres syndromes lymphoprolifératifs afin de confirmer le diagnostic initial, grâce à l'analyse de l'immunophénotypage et du caryotype (tableau 8).

Pathologie	Lymphome du manteau	Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome folliculaire	Lymphome zone marginale	Leucémie pro-lymphocytaire
Immuno-phénotype	CD5+ CD23- FMC7++	CD25+ CD103+ CD12+	CD5- CD23- CD10+	CD5- CD23- CD180+	CD79b+ FMC7+ CD22+
Caryotype	t(11;14)	Peu réalisé, à visée diagnostic	t(14;18)	Del(7q), trisomie 3	
Score Matutes	< 3	0			< 3

Tableau 8 : Exemples de diagnostics différentiels par analyse de l'immunophénotypage et du caryotype d'une hyperlymphocytose B monoclonale, d'après Zimmer L (2020)⁴⁴

4. Traitements

4.1. Indications au traitement

L'indication au traitement est propre à chaque patient, elle dépend du stade de la maladie et de son évolution (tableau 9).

Indication	Pratique générale	Essai clinique
Traiter avec Rai stade 0	NGI*	QR
Traiter avec Binet stade A	NGI*	QR
Traiter avec Binet stade B ou Rai stade I ou II	Possible*	Possible*
Traiter avec le stade C de Binet ou le stade III ou IV de Rai	Oui	Oui
Traitement de la maladie active/évolutive	Oui	Oui
Traiter sans maladie active/évolutive	Non	QR

QR : *research question* ; NGI : *not generally indicated* ; * *traitement indiqué si la maladie est active telle que définie dans les critères suivants*

Tableau 9 : Recommandations des indications au traitement selon Hallek et al⁹ (2018)

Pour qu'une maladie soit définie comme active, au moins l'un des critères suivants doit être rempli, d'après Hallek et al^{9,43} :

1. Preuve d'insuffisance médullaire progressive se manifestant par le développement ou l'aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombocytopénie. Les niveaux seuils d'Hb <10 g/dL ou de numération plaquettaire <100 × 10⁹/L sont généralement considérés comme une indication de traitement. Cependant, chez certains patients, la numération plaquettaire <100 × 10⁹/L peut rester stable sur une longue période ; cette situation ne nécessite pas automatiquement une intervention thérapeutique.
2. Splénomégalie massive (c'est-à-dire ≥6 cm sous la marge costale gauche) ou progressive ou symptomatique.
3. Ganglions massifs (c'est-à-dire ≥ 10 cm de diamètre le plus long) ou lymphadénopathie progressive ou symptomatique.
4. Lymphocytose progressive avec une augmentation ≥ 50 % sur une période de 2 mois, ou temps de doublement des lymphocytes (LDT) <6 mois. Le LDT peut être obtenu par extrapolation par régression linéaire du nombre absolu de lymphocytes obtenu à intervalles de 2 semaines sur une période d'observation de 2 à 3 mois ; les patients avec un nombre initial de lymphocytes sanguins <30 × 10⁹/L peuvent nécessiter une période d'observation plus longue pour déterminer le LDT. Les facteurs contribuant à la lymphocytose autres que la LLC (par exemple, infections, administration de stéroïdes) doivent être exclus.
5. Complications auto-immunes, notamment anémie ou thrombocytopénie, peu sensibles aux corticostéroïdes.
6. Atteinte extra-ganglionnaire symptomatique ou fonctionnelle (p. ex., peau, rein, poumon, colonne vertébrale).
7. Symptômes liés à la maladie tels que définis par l'un des éléments suivants :
 - a. Perte de poids involontaire ≥ 10 % au cours des 6 mois précédents.
 - b. Fatigue importante (c'est-à-dire, échelle de performance ECOG 2 ou pire ; impossible de travailler ou incapable d'effectuer les activités habituelles).

- c. Fièvre $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$ ou $38,0^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus sans signe d'infection.
- d. Sueurs nocturnes pendant ≥ 1 mois sans signe d'infection.

4.2. Evaluation pré-traitement

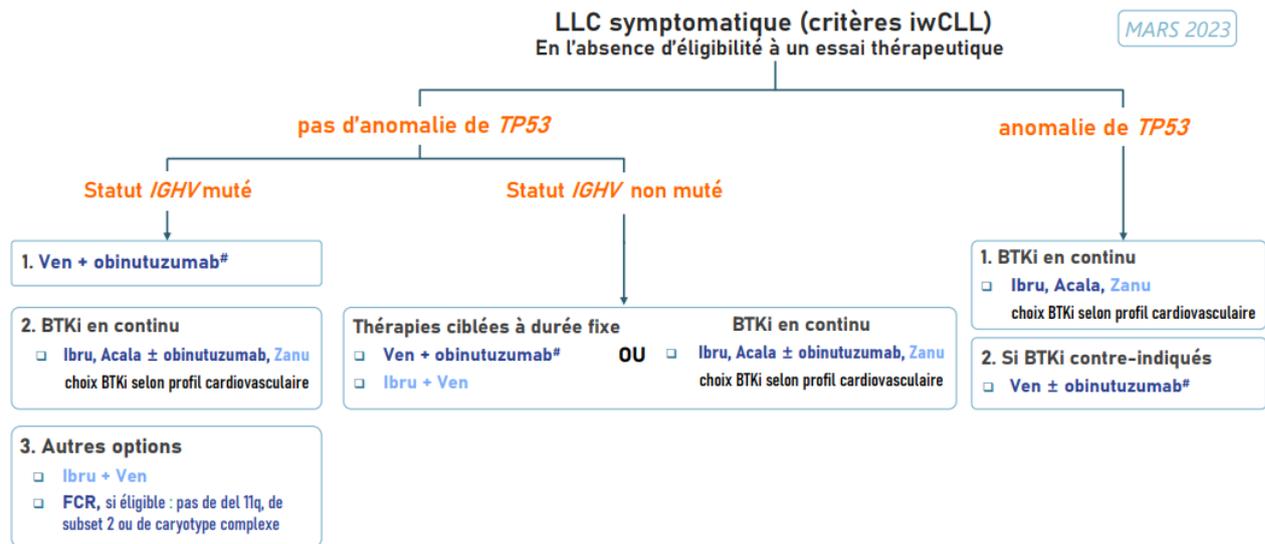
Une évaluation pré-traitement (figure 10) est toujours réalisée avant chaque ligne de traitement afin de choisir la thérapeutique la plus adaptée, d'estimer la survie et de voir la progression de la maladie chez chaque patient.

	Mandatory	Recommended
Clinical evaluation		
ECOG PS	X	
Constitutive symptoms	X	
Number and size of lymphadenopathies	X	
Hepatomegaly and/or splenomegaly	X	
Tonsil hypertrophy	X	
Skin evaluation and biopsy if suspicious skin lesion	X	
Oncogeriatric examination for frail elderly patients	X	
Biological standard tests		
Complete blood count and reticulocyte count	X	
LDH, haptoglobin and direct antiglobulin test	X	
Blood group (if not known)	X	
Serum creatinine level and glomerular filtration rate	X	
Transaminases, bilirubin, gamma-GT	X	
LDH and beta-2 microglobulin	X	
Serum protein electrophoresis	X	
HIV, B and C hepatitis serology	X	
Cryopreservation of blood cells (tumour library)		
Cytogenetics		
Karyotype		X
FISH	X	
17p deletion	X	X
11q deletion		X
13q deletion		
Trisomy 12		
Molecular biology		
<i>IGHV</i> mutational status	X	
TP53 mutations by NGS	X	
Imaging		
CT scan of chest, abdomen and pelvis		X

Figure 10 : Evaluation pré traitement d'une LLC selon les recommandations du groupe FILO d'après Quinquenel et al⁸ (2020)

4.3. Traitements

Les stratégies thérapeutiques de la LLC évoluent conjointement aux découvertes de nouvelles thérapies, notamment des thérapies ciblées, ce qui provoque une diminution des indications de chimio-immunothérapie (CIT) en première intention⁸ (figure 11).



VEN : venetoclax ; FCR : fludarabine, cyclophosphamide et rituximab ; R = rituximab ; Ibru = Ibrutinib ; Zanu = Zanatumumab

Figure 11 : Recommandations du groupe FILO pour le traitement de première intention de la LLC d'après Quinquenel et al⁸ mis à jour en 2023

4.3.1. Agents cytostatiques

La CIT à base de fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) était le traitement de première ligne de référence de la LLC depuis des années^{45,46}. Ce traitement dépend des caractéristiques biochimiques de la LLC, de l'âge, des comorbidités du patient et de sa forme physique⁴⁷. La recherche des altérations de *TP53* est indispensable à réaliser en amont car c'est une contre-indication à la CIT^{43,48}.

La **fludarabine** est un antinéoplasique et immunomodulateur et analogue de la purine, elle inhibe la synthèse de l'ADN par inhibition de la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase α/δ et ϵ , l'ADN primase et l'ADN ligase. Inhibition partielle de l'ARN polymérase II induisant une inhibition de la synthèse des protéines. Provoque en outre une inhibition de la croissance cellulaire et une induction de l'apoptose.

Le **cyclophosphamide** est un antinéoplasique et immunomodulateur, antinéoplasique. Il s'agit d'un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées qui agit en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN ce qui conduit à la destruction cellulaire

La **bendamustine** est un antinéoplasique et immunomodulateur. Il s'agit d'un agent alkylant qui inhibe la synthèse d'ADN et de ses processus de réparation par formation de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin ou double brin. La Bendamustine peut être utilisée en association avec le Rituximab en second choix car elle présente moins de toxicité que la FCR^{45,49}.

4.3.2. Anticorps monoclonaux

Le CD20 est une molécule de surface exprimée sur tous les lymphocytes B. bien que sa fonction biologique exacte soit encore inconnue, CD20 jouerait un rôle en tant que canal calcique⁵⁰. Leurs fonctions effectrices immunitaires sont médiées par le fragment Fc. L'effet antitumoral est induit par divers mécanismes notamment par l'activation de la voie du complément, la cytotoxicité à médiation cellulaire

dépendante des anticorps (ADCC) et plus rarement l'induction de l'apoptose qui conduisent tous à la mort de la cellule tumorale B⁴³.

Ils sont de deux types⁵¹ :

- **Le type I** : l'activité cytotoxique dépend de l'activation du complément. Le rituximab et l'ofatumumab sont des anticorps monoclonaux anti-CD20 de type I. Leur activité est modeste en monothérapie et ils sont souvent associés aux analogues de purines ou aux agents alkylants.
- **Le type II** : l'activité cytotoxique est médiée par l'ADCC. L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 IgG1 humanisé de type II qui se lie au même épitope que le rituximab mais qui possède une région Fc unique issue de la glyco-ingénierie⁵², qui possède une meilleure affinité de liaison et qui provoque une mort cellulaire plus puissante.

4.3.3. Anti-BCL2

BCL-2 est une protéine membranaire située au niveau de la membrane interne des mitochondries et possède un rôle dans la régulation de l'apoptose. Dans les cellules LLC il y a une surexpression de *BCL-2* dont les études^{53,54,55} ont démontrées qu'elle était associée à une survie *in vitro* plus longue des lymphocytes B. Ceci confère alors un avantage de survie pour les cellules LLC favorisant ainsi leur accumulation.

Le **Vénétoclax** est un inhibiteur puissant et sélectif de *BCL-2* par liaison au domaine BH3 de la protéine rendant perméable la membrane mitochondriale, activant les caspases et induisant l'apoptose. Cependant des nouvelles mutations acquises de *BCL-2* provoquent une résistance au traitement^{56,57}.

4.3.4. Anti-PI3K

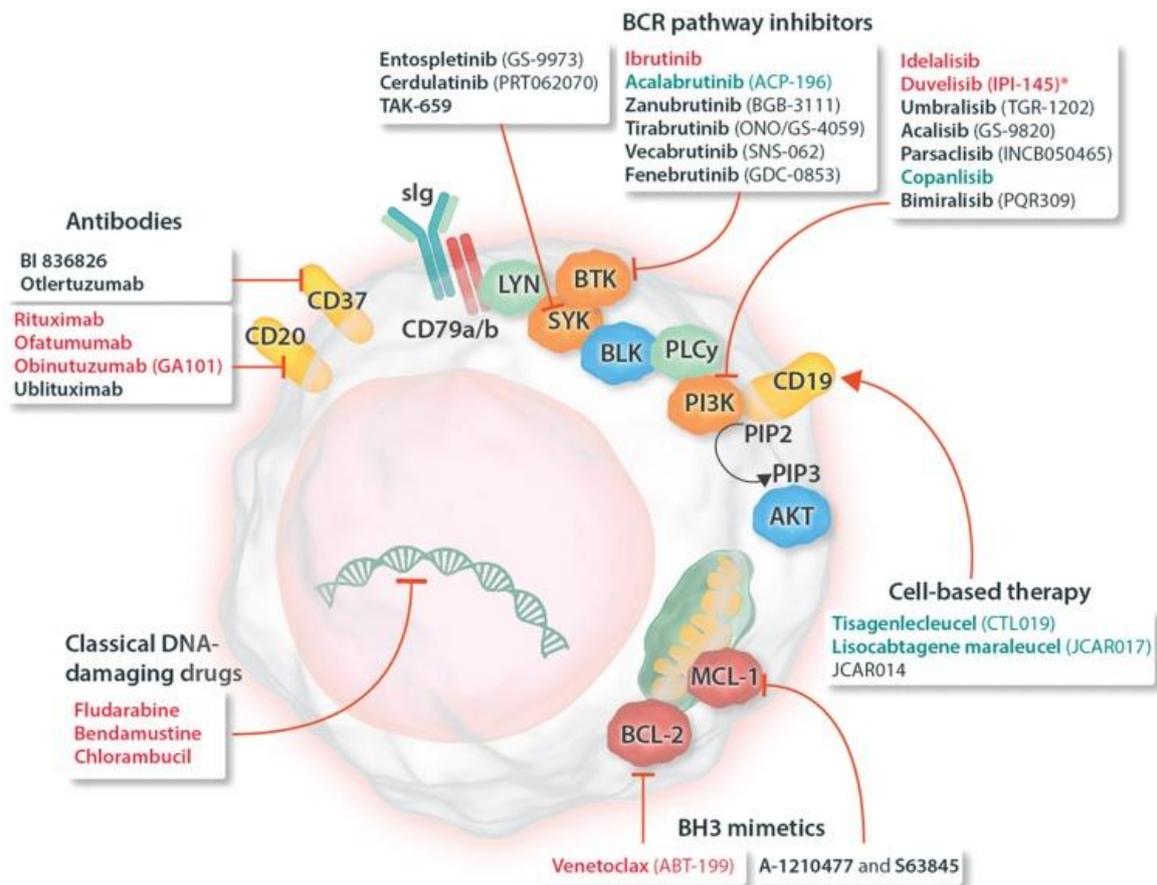
La phosphatidylinositol-3-kinase (*PI3-K*), est une protéine de signalisation présente dans de nombreuses cellules⁵⁸. La phosphorylation de cette kinase induit l'activation de signaux de signalisations induisant la migration, la prolifération, la survie et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse⁵⁸.

L'idélalisib est un inhibiteur puissant et sélectif de PI3K δ (isoforme des cellules hématologiques) par inhibition de la fixation de l'ATP sur le domaine catalytique de PI3K δ . Ceci provoque une inhibition de la prolifération des lignées cellulaires issues des Lc B tumoraux et des cellules tumorales primitives et une induction de l'apoptose. Il y a aussi inhibition de la migration et de la rétention des Lc B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral ainsi que dans les tissus lymphoïdes et dans la moelle osseuse. Aujourd'hui, il est parfois utilisé en traitement de seconde intention en cas de rechute à cause de sa toxicité hépatique et hématologique importante.

4.3.5. Anti-BTK

Les inhibiteurs de BTK (iBTK) font l'objet de l'entièreté de la partie II et seront détaillés dans celle-ci.

La CIT, les anticorps monoclonaux anti-CD20 ainsi que les nouvelles thérapies ciblant la signalisation BCR offrent un large panel de traitements dans la LLC (figure 12).



En rouge : le nom des médicaments approuvés dans le traitement de la LLC ; en bleu : le nom des médicaments approuvés dans d'autres indications ; en noir : le nom des médicaments à différents stades de développement clinique en 2019 ; *le Duvelisib a été approuvé dans le traitement de la LLC par la FDA mais pas encore par l'EMA

Figure 12 : Résumé schématique d'une cellule LLC avec ses cibles thérapeutiques d'après Yosifov DY et al⁴⁵ (2019)

4.3.6. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Bien que l'avènement des thérapies ciblées ait révolutionné le traitement de la LLC, entraînant une diminution de l'utilisation de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), elle reste à ce jour le seul traitement curatif de la LLC. Son efficacité est basée sur l'activité greffe contre leucémie (GVL)^{59,60}.

Son indication est justifiée chez des patients jeunes réfractaires ou ceux présentant des caractéristiques de maladie de mauvais pronostic, telles qu'une délétion 17p, des aberrations TP53 ou un caryotype complexe⁵⁹. Il faut bien prendre en compte les conditions physiques des patients puisqu'elle induit une forte toxicité⁶¹. Cette toxicité est principalement corrélée à la maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVHD) dont la mortalité liée peut atteindre 15 à 30% 2 ans post greffe⁵⁹. De plus chez les patients survivants, 1 patient sur 4 verra sa qualité de vie altérée^{59,62} à cause de la GVHD qui a de multiples impacts : vie quotidienne, aspect physique et émotionnel.

Les recommandations cliniques actuelles sont les suivantes (selon Puckrin R et al⁶⁹, 2023) :

- L'allogreffe de CSH doit être réservée aux patients « médicalement aptes » atteints de LLC à haut risque et qui manquent d'autres options de traitement, tels que ceux atteints de LLC lourdement prétraitée, présentant des caractéristiques génétiques à haut risque et/ou une résistance aux iBTK et/ou de BCL2.
- Elle doit également être envisagée dans la transformation en syndrome de Richter présentant des caractéristiques à haut risque telles qu'une mutation TP53.
- Le moment de l'allogreffe de CSH doit être individualisée pour chaque patient mais elle devrait idéalement être effectuée pendant que la LLC reste bien contrôlée.
- Un donneur apparenté ou non apparenté entièrement compatible HLA est généralement préféré mais il existe de plus en plus de preuves que la transplantation haplo-identique entraîne des résultats favorables avec une prophylaxie de la GVHD à base de cyclophosphamide.
- Compte tenu de la prédisposition familiale de la LLC, le dépistage par cytométrie de flux sanguin périphérique doit être envisager pour exclure une MBL ou une LLC chez es donneurs de CSH apparentés.
- Des conditionnements non myéloablatif ou à intensité réduite sont généralement préférés à un conditionnement myéloablatif pour réduire le risque de GVHD et de mortalité en post greffe.
- Les inhibiteurs de la calcineurine en association avec un antimétabolite sont la prophylaxie de GVHD la plus fréquemment utilisée dans la LLC.
- Le traitement de la LLC en rechute avec une allogreffe de CSH peut inclure des perfusions de lymphocytes du donneur, l'utilisation des iBTK ou des inhibiteurs de BCL2.

5. Les réponses au traitement

La réponse au traitement doit être mesurée au moins 2 mois après la fin de la thérapie⁹ avec différents examens (tableau 10).

Test diagnostique	Pratique générale
Antécédents, examen physique	Toujours
NFS	Toujours
Aspiration et biopsie de moelle	En cas de cytopénie de cause incertaine
Évaluation d'une maladie résiduelle minime	Hors protocole
Échographie de l'abdomen	Possible, si anormal auparavant
Tomodensitométries du thorax, de l'abdomen et du bassin	Généralement pas indiqué

Tableau 10 : Recommandations concernant l'évaluation de la réponse chez les patients atteints de LLC d'après les lignes directrices iwCLL⁹ (2018)

Ainsi, différentes réponses au traitement permettent d'établir si le patient est en rémission complète ou partielle ou si la maladie progresse ou reste stable (tableau 11).

	Paramètre(s)	Rémission Complète (RC)	Rémission Partielle (RP)	Maladie Progressive (MP)	Maladie Stable (MS)
Groupe A	Ganglions lymphatiques	Aucun $\geq 1,5$ cm	Diminution ≥ 50 % (par rapport à la ligne de base)	Augmentation ≥ 50 % par rapport à la ligne de base ou à la réponse	Evolution de -49% à $+49\%$
	Taille du foie et/ou de la rate	Taille de la rate < 13 cm ; taille du foie normal	Diminution ≥ 50 % (par rapport à la ligne de base)	Augmentation ≥ 50 % par rapport à la ligne de base ou à la réponse	Evolution de -49% à $+49\%$
	Symptômes constitutionnels	Aucun	N'importe lequel	N'importe lequel	N'importe lequel
	Nombre de lymphocytes circulants	Normal	Diminution ≥ 50 % par rapport à la ligne de base	Augmentation ≥ 50 % par rapport à la ligne de base	Evolution de -49% à $+49\%$
Groupe B	La numération plaquettaire	$\geq 100 \times 10^9 / L$	$\geq 100 \times 10^9 / L$ ou augmentation ≥ 50 % par rapport à la ligne de base	Diminution ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale, secondaire à une LLC	Evolution de -49 à $+49\%$
	Hémoglobine	$\geq 11,0$ g/dL (non transfusé et sans érythropoïétine)	≥ 11 g/dL ou augmentation ≥ 50 % par rapport à la ligne de base	Diminution ≥ 2 g/dL par rapport à la valeur initiale, secondaire à une LLC	Augmentation $< 11,0$ g/dL ou < 50 % par rapport à la ligne de base, ou diminution < 2 g/dL
	Moelle	Normocellulaire, pas de cellules LLC, pas de nodules lymphoïdes B	Présence de cellules LLC, ou de nodules lymphoïdes B, ou non réalisée	Augmentation du nombre de cellules LLC de ≥ 50 % sur des biopsies successives	Aucun changement dans l'infiltrat médullaire

Tableau 11 : Définition de la réponse après le traitement d'après les lignes directrices iwCLL⁹ (2018)

5.1. Rémission

Dans le cadre de la **rémission complète**, tous les critères du tableau précédent doivent être remplis. C'est-à-dire :

- Lymphocytes du sang périphérique $< 4.10^9/L$
- Absence d'adénopathie significative à l'examen physique
- Pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie à l'examen physique
- Absence de symptômes constitutionnels liés à la maladie
- La formule sanguine doit montrer les valeurs suivantes :
 - Neutrophiles $\geq 1,5.10^9 /L$
 - Plaquettes $\geq 100.10^9 /L$
 - Hémoglobine $\geq 11,0$ g/dL (sans transfusions de globules rouges)

Dans le cadre d'une **rémission partielle**, au moins 2 des paramètres du groupe A et 1 paramètre du groupe B doivent s'améliorer s'ils étaient anormaux avant le traitement ; si un seul paramètre du groupe A et du groupe B est anormal avant le traitement, un seul doit s'améliorer.

La maladie résiduelle minimale (MRD) peut être mesurée pour évaluer la profondeur de la rémission⁹. La MRD correspond à la présence de cellules cancéreuses résiduelles après traitement chez des patients atteints d'une maladie cliniquement indétectable. Ces cellules résiduelles sont responsables d'une rechute de la maladie. Il s'agit alors d'un marqueur prédictif des résultats à long terme des traitements^{63,64,65}. En effet une RC MRD négative (sang ou moelle osseuse possédant moins d'une 1 cellule LLC sur 10 000 leucocytes) est associée à des survies sans progression et globale plus longues⁶³. Cependant, la détermination de la MRD est simple en cytométrie de flux mais techniquement plus difficile si elle est réalisée par technique de biologie moléculaire. Elle n'est pas encore recommandée par les groupes de sociétés savantes et n'est pas systématiquement utilisée dans la pratique clinique, hors protocole clinique.

5.2. Maladie progressive

La maladie progressive (MP) pendant ou après le traitement est caractérisée par au moins un des éléments suivants :

- Lymphadénopathie : souvent découverte par un examen clinique : apparition de nouvelle lésion telle qu'une hypertrophie des ganglions lymphatiques ($\geq 1,5$ cm), une splénomégalie, une hépatomégalie ou d'autres infiltrats d'organes.
- Une augmentation de plus de 50% de la taille :
 - de la taille de la rate ou l'apparition d'une splénomégalie
 - de la taille du foie
 - du nombre de lymphocytes sanguin avec au moins $5.10^9/L$ lymphocytes.
- Transformation en syndrome de Richter
- Apparition d'une cytopénie (neutropénie, anémie ou thrombocytopenie) directement liée à la LLC et non auto-immune
- La présence de symptômes constitutifs liés à la maladie :
 - Perte de poids involontaire de 10% ou plus au cours des 6 derniers mois
 - Fatigue importante
 - Fièvre supérieure à $38^{\circ}C$ pendant 2 semaines ou plus sans signe d'infection
 - Sueurs nocturnes durant plus d'un mois sans signe d'infection

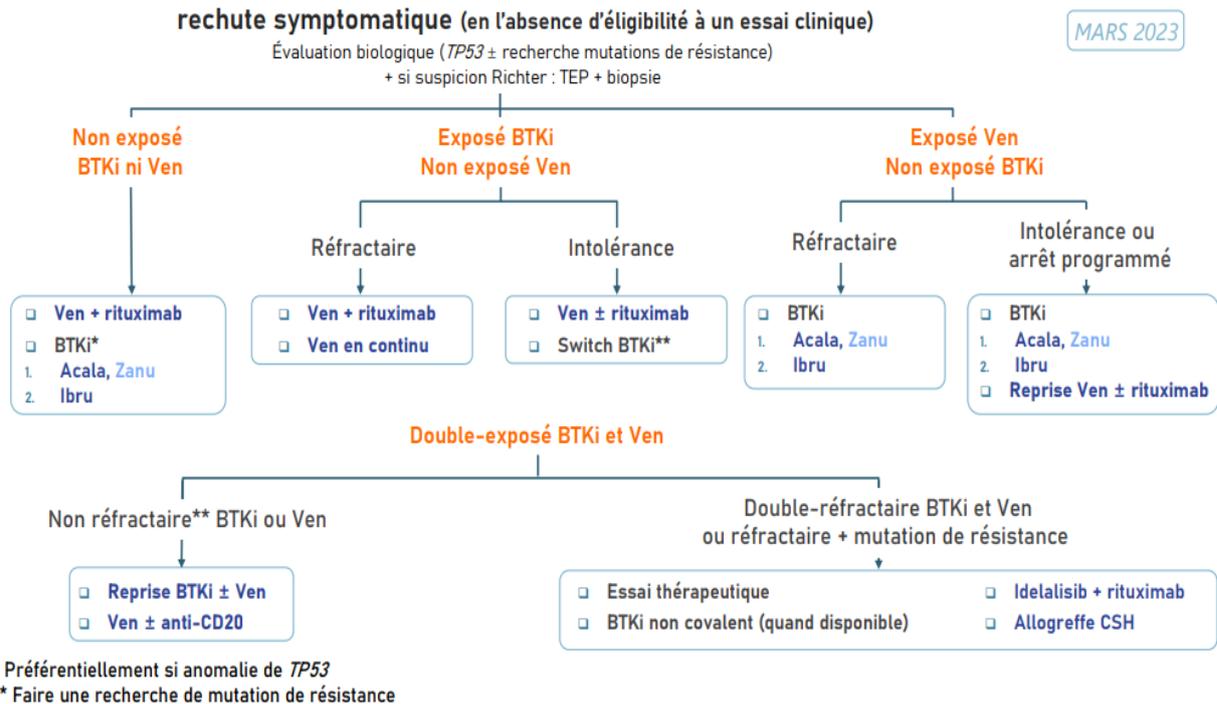
5.3. Maladie Réfractaire

La maladie réfractaire est définie comme un échec du traitement (pas de RC ou de RP) ou comme une progression dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement.

5.4. Rechute de la maladie

La rechute est définie comme une preuve de progression de la maladie chez un patient qui était en RC ou en RP pendant au moins 6 mois. La thérapie de rechute (figure 13) dépend de la première ligne de traitement à savoir s'il s'agissait d'une CIT

ou de l'ibrutinib. Des tests pré traitements sont de nouveaux réalisés car des nouvelles anomalies génétiques peuvent apparaitres *de novo*.



Ven : vénétoclax ; Acala = Acalabrutinib ; Zanu = Zanubrutinib ; Ibru = Ibrutinib ; BTKi = inhibiteur de BTK

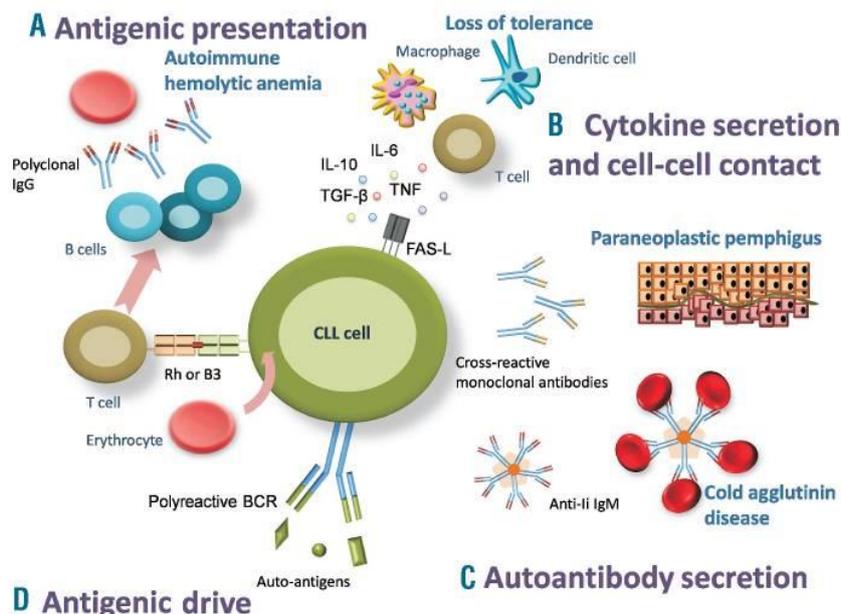
Figure 13 : Traitements de rechute de la LLC selon les recommandations du groupe d'étude français sur la LLC (FILO)⁸ mises à jour en 2023

6. Evolution de la maladie

6.1. Complications auto-immunes

L'anémie et la thrombopénie peuvent soit survenir (évolution vers un stade C selon la classification de Binet) ou s'aggraver.

Aussi, la survenue de cytopénies auto immunes telles que l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), qui est la plus fréquente (7%), ou de thrombocytopenie auto-immune (TAI) (1 à 2%), est directement en lien avec la maladie^{9,66}. Ces cytopénies auto-immunes ne sont pas forcément corrélées à un mauvais pronostic⁶⁶. Parfois même la présence d'une AHAI ou d'une TAI révèle la LLC. Les mécanismes impliqués dans la survenue de ces cytopénies auto-immunes sont divers (figure 14).



A : les cellules LLC peuvent agir comme des cellules présentatrices d'antigène (CPAg) provoquant une réponse immunitaire avec production d'Ac anti-globules rouges ; B : les cellules LLC produisent des cytokines inhibitrices qui modifient la tolérance en la diminuant ; C : plus rarement les cellules LLC sécrètent des auto-Ac ; D : les cellules LLC peuvent être stimulées par leur BCR polyréactif qui reconnaît les auto-Ag.

Figure 14 : Schéma des mécanismes induisant des cytopénies auto-immunes dans la LLC, d'après Hodgson et al⁶⁶ (2011)

6.2. Complications infectieuses

Le risque infectieux est très important chez les patients dû à la diminution de l'immunité liée à la LLC elle-même (hypogammaglobulinémie induite, déséquilibre des populations lymphocytaires normales résiduelles) mais aussi des effets indésirables imputables aux traitements⁹. Il s'agit notamment de la première cause de mortalité chez les patients LLC (entre 30 et 50% des décès)⁶⁷.

Les infections sont plus fréquemment bactériennes (67%) et touchent surtout les poumons, les voies urinaires et la peau^{68,69}. Les bactéries principalement responsables des infections respiratoires sont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* et pour les infections urinaires il s'agit *Escherichia Coli*.

Une attention particulière est portée sur les germes opportunistes tels que *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans* ou les virus du groupe *Herpes* (virus de l'herpès simplex, virus varicelle-zona, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr). Certaines sérologies sont effectuées dans les tests préthérapeutiques car des réactivations de certains germes tels que le virus de l'hépatite B ou du cytomégalovirus (CMV) peuvent avoir lieu avec certains traitements (Idélalisib par exemple). Des prophylaxies sont ainsi mises en route pour éviter leur réactivation (tableau 12).

Traitement	Prophylaxie
Fludarabine ou Bendamustine	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Pneumocystis jirovecii</i> : cotrimoxazole ou atovaquone - Zona : valaciclovir
Anticorps monoclonaux anti CD20	<ul style="list-style-type: none"> - Zona : valaciclovir - En prévention de la réactivation de l'hépatite B si les anticorps anti-Hbc sont présents et/ou la PCR est positive : tenofovir ou entecavir
Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> - Eviter la prise concomitante de corticoïdes ou de thérapies immunosuppressives. - Pas de recommandation sur la prophylaxie systématique contre les infections fongiques, <i>Pneumocystis jirovecii</i> et le zona. - Demander conseil aux hépatologues si présence d'anticorps anti-Hbc et/ou PCR positive pour l'hépatite B.
Idélalisib	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Pneumocystis jirovecii</i> : cotrimoxazole ou atovaquone - Surveiller la réactivation du Cytomégalovirus (CMV) par dépistage antigénique ou PCR mensuelle
Venetoclax	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de recommandation sur la prophylaxie systématique contre <i>Pneumocystis jirovecii</i> et le zona.

Tableau 12 : Prophylaxie anti infectieuse selon le traitement d'après les recommandations du groupe d'étude français sur la LLC (FILO)⁸ (2020)

6.3. Syndrome de Richter

La transformation en syndrome de Richter, lymphome de haut grade, survient chez 2 à 7% des patients LLC⁴⁴. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un lymphome B diffus à grandes cellules et plus rarement un lymphome de Hodgkin⁴⁴. Un syndrome de Richter doit être évoqué devant divers symptômes tels que la fatigue, la fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement, une hypercalcémie, une augmentation de la LDH et une croissance rapide et asymétrique des ganglions lymphatiques. La transformation en syndrome de Richter est associée à un pronostic péjoratif⁸.

6.4. Cancers solides associés

Les patients présentent un risque augmenté de cancers, notamment pour les cancers épithéliaux. Il y a une augmentation du risque majoritairement de cancers de la peau (mélanomes malins), mais aussi de sarcomes, de cancers du larynx, des poumons, de l'estomac et de la prostate^{44,70}.

II- Thérapies ciblées : les inhibiteurs de BTK

1. La lymphopoïèse B

Les lymphocytes B sont les cellules principales de l'immunité humorale. Le développement lymphocytaire B se déroule en 2 étapes : la première étape dite antigène-indépendante se déroule dans la moelle osseuse et aboutira à la production de lymphocytes B immatures. La deuxième étape dite antigène-dépendante se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires et permettra la différenciation des lymphocytes B lors de présentation d'antigène^{71, 72, 73}.

Le point de départ est la cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente. Il y a une première différenciation en précurseur CFU-L qui possède les marqueurs pour différentes voies lymphoïdes dont les lymphocytes B. Cette lymphopoïèse s'effectue en plusieurs étapes (tableau 13)⁷² :

- Le CFU-L se différencie en progéniteur B : c'est le stade lymphocyte pro-B : C'est le début d'un réarrangement qui conduira à la production des chaînes lourdes. A la fin de cette étape les protéines de surface CD79b, CD19 et CD22 sont exprimées.

CD19 : présent à tous les stades de la lignée B. La phosphorylation des résidus tyrosine du CD19 permet le recrutement et la fixation de protéines tyrosines kinases telles que fyn, lyn, PI3K.⁷²

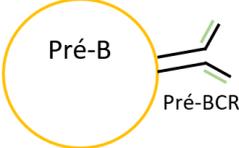
CD22 : stabilise le BCR et est impliquée dans la transduction du signal du BCR⁷², elle est notamment indispensable au contrôle négatif du signal médié par le BCR.

- Maturation en précurseur de lymphocyte B : c'est le stade lymphocytaire pré-B : Les chaînes lourdes deviennent fonctionnelles et il y a production des chaînes légères pour former un pré-BCR. A la fin de cette étape les protéines de surface CD79b, CD19, CD22, CD10 et pré-BCR sont exprimées.

CD10 : marqueur de cellules immatures.

- Stade lymphocytaire B immature : l'expression d'immunoglobuline M en surface permet de former le BCR. C'est aussi pendant cette étape que les lymphocytes sont sélectionnés : les lymphocytes B dont le BCR n'est pas fonctionnel seront éliminés⁷³. A la fin de cette étape les protéines de surface CD79a, CD79b, CD19, CD20, CD21, CD22 et BCR sont exprimées.

CD21 : régule les réponses prolifératives B et récepteur d'une fraction du complément.

	Stade	Etat	Schéma	Marqueurs surface
Etape 1	Progéniteur B	Chaînes lourdes intracytoplasmiques		CD79b CD19 CD22
Etape 2	Précurseur B	Chaînes lourdes fonctionnelles Réarrangement des chaînes légères : formation pré-BCR		CD79b CD19 CD22 CD10 Pré BCR

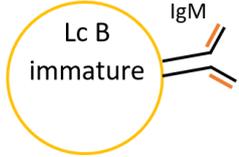
Etape 3	Lymphocyte B immature	Réarrangement des chaînes légères : formation BCR (IgM)		CD79a CD79b CD19 CD20 CD21 CD22 BCR
----------------	-----------------------	---	--	---

Tableau 13 : Différenciation de la cellule B dans la moelle osseuse

Puis lors de la phase antigène-dépendante⁷³, les lymphocytes immatures vont être en contact avec des antigènes *du soi*. Trois 3 possibilités :

- Le lymphocyte n'a pas d'affinité pour l'antigène, il n'y a pas d'interaction : il reçoit un signal d'apoptose.
- Le lymphocyte a une forte affinité pour l'antigène et est alors considéré comme « auto-réactif » : il reçoit un signal d'apoptose.
- Le lymphocyte a une faible affinité pour l'antigène, il est considéré comme apte et peut quitter la moelle osseuse pour continuer sa différenciation et sa maturation dans les circulations sanguine et lymphatique.
- Stade lymphocytaire B mature : le lymphocyte est considéré comme « *naïf* » tant qu'il n'a pas rencontré d'antigène. Le lymphocyte B mature naïf possède des IgM ou des IgD de surface. Lorsqu'il l'aura rencontré, il va chercher à produire des immunoglobulines plus affines pour cet antigène via 2 mécanismes : l'hypermutation somatique et la commutation isotypique. Par la suite, il deviendra soit un lymphocyte B mémoire, soit un plasmocyte sécrétant des anticorps de haute affinité.

2. Présentation du BCR (*B cell receptor*)

2.1. Généralités

Le récepteur des cellules B (BCR) joue un rôle essentiel dans le processus de maturation et la survie des lymphocytes B mais également pour les cellules malignes impliquées dans la LLC. Il s'agit d'un complexe transmembranaire présent à la surface des lymphocytes B composé d'une immunoglobuline (Ig) ainsi que de 2 clusters de différenciations : CD79a et CD79b (figure 15). Il permet la reconnaissance d'antigènes et la transduction d'un signal lorsqu'un antigène est reconnu en initiant une cascade de phosphorylation. Ainsi, la voie de signalisation médiée par le BCR déclenche physiologiquement la survie ou la mort cellulaire des lymphocytes B^{74,75}.

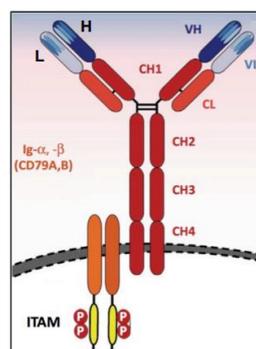


Figure 15 : Représentation schématique du BCR d'après Quinquenel A⁷³ (2018)

2.2. Voies de signalisations liées au BCR

La signalisation médiée par le BCR est d'une importance capitale pour les performances physiologiques des lymphocytes B à tous les stades de leur développement. Il peut induire un large éventail de réponses cellulaires liées à la complexité du réseau de signalisation⁷⁶ (figure 16). A la suite de la liaison d'un antigène, le pontage d'au moins 2 BCR induit l'activation des kinases de la famille des Src (FYN, LYN et BLK)^{74,75}. Leurs activations permettent la phosphorylation des motifs d'activation des récepteurs immuns basé sur la tyrosine (ITAM) dans les domaines cytoplasmiques de CD79a et CD79b. Ces ITAM phosphorylés recrutent ensuite la protéine *Spleen Tyrosine Kinase* (SYK) et l'activation de celle-ci provoque une cascade d'activation mettant en jeu les voies de signalisation de :

- **La Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)** : est divisée en 3 classes (I, II, III) : la classe I est composée de 4 isoformes (α , β , γ et δ), les deux premières isoformes sont ubiquitaires mais les deux autres ne sont exprimées que par les cellules hématopoïétiques et notamment PI3K δ qui joue un rôle important dans l'homéostasie et les fonctions des lymphocytes B : elle produit du phosphatidylinositol-3,4,5 (PtdInsP3) qui permet le recrutement de protéines de signalisation qui activent des kinases telles que l'AKT (ou *protéine kinase B*) qui permet de maintenir l'activation du BCR.
- **La Bruton Tyrosine Kinase (BTK)** : est l'un des membres de la famille des TEC. Elle n'est pas constamment recrutée mais une fois activée elle permet la phosphorylation notamment de PLC- γ 2. Elle joue un rôle majeur dans la différenciation, la prolifération et la survie des lymphocytes B.
- **La Phospholipase C gamma 2 (PLC- γ 2)** : sa phosphorylation conduit à la libération intracellulaire de calcium et à l'activation de la protéine kinase C (PKC), ce qui est indispensable pour l'activation de la voie des MAPKs (*mitogen-activated protein kinases*), ERK (*extracellular regulated kinase*) mais aussi pour l'activation de facteurs de transcription comme le NF κ B (*Nuclear Factor Kappa B*)
- Des facteurs de transcriptions nucléaires : l'activation de ces derniers permettent l'activation notamment des gènes de chimiokines CCL3 et CCL4, qui sont ensuite produits et sécrétés.

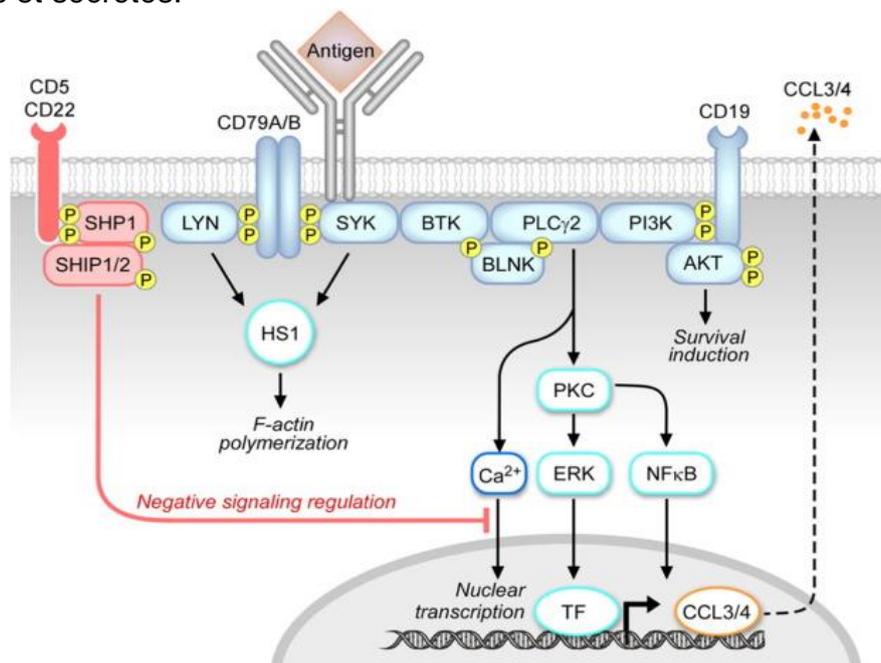


Figure 16 : Les voies de signalisation du BCR d'après Ten Hacken et al⁷⁴ (2016)

Il existe des corécepteurs **positifs** comme le CD19 qui contribuent à l'activation de la voie PI3K-AKT et donc l'induction de survie, mais également un rétrocontrôle avec des corécepteurs **négatifs** comme les CD5, CD22, CD72^{63,69} (figure 17) qui contiennent des motifs d'inhibition qui sont phosphorylés par LYN et qui sont activés lorsque le BCR est stimulé. Ils permettent ainsi l'engagement du domaine SH2 contenant la protéine tyrosine phosphatase 1 (SHP1) et du domaine SH2 contenant les inositol 5-phosphatases 1/2 (SHIP1/2) afin de contrôler la durée et l'intensité du signal à la suite de l'activation du BCR.

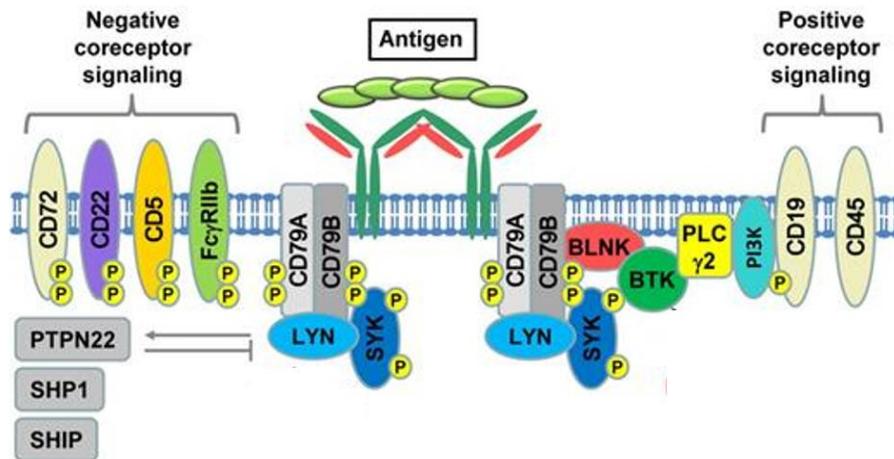


Figure 17 : Voies de signalisation et de rétrocontrôle du BCR d'après Veronese L (2013)⁷⁷

Le BCR peut être stimulé par des antigènes, mais il existe aussi des voies antigènes-indépendantes dites « toniques »^{76,78} qui participent à l'amplification du signal.

De plus, le BCR est vital pour la présentation de l'antigène et l'activation ultérieure de la réponse des lymphocytes T ainsi que pour la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps⁷⁶. Enfin, outre la survie, l'activation et la prolifération, la signalisation BCR peut conduire les lymphocytes B à l'anergie et à la mort cellulaire pour assurer la tolérance des cellules B. En effet, la signalisation BCR sert de « contrôle de qualité » des lymphocytes B⁷⁶ puisque seule la signalisation BCR d'intensité modérée favorise la sélection positive alors qu'un BCR activé de manière inappropriée peut conduire à l'apoptose des lymphocytes B. Par conséquent le type de signalisation BCR et son intensité varie au cours du développement des cellules B et peut déterminer leur devenir cellulaire et leur implication dans la réponse immunitaire⁷⁶.

2.3. Implication dans la LLC

L'état actuel des connaissances tend à démontrer que l'altération des voies de signalisation du BCR jouent un rôle majeur dans la pathogénicité de la LLC (tableau 14)^{73,74,75,76}.

Tyrosine Kinase	Activation des récepteurs dans les cellules B	Implications dans la LLC
BTK	BCR Intégrines	Survie et migration cellulaire Favorise la signalisation des chimiokines

SYK	BCR Intégrines Récepteurs de chimiokines	Prolifération, survie et migration cellulaire Signalisation BCR et amplification du signal par phosphorylation ITAM Sécrétion de chimiokines (CCL3 et CCL4)
PI3K		Survie et migration cellulaire Sécrétion de chimiokines (CCL3 et CCL4)

Tableau 14 : Implications des principales tyrosines kinases dans la LLC

La signalisation BCR participe à la croissance et la survie des cellules tumorales via divers mécanismes⁷⁶ :

- Une signalisation dite « active chronique » déclenchée par la liaison à l'auto-antigène. Celle-ci soutient la viabilité et la croissance des cellules B malignes principalement via la voie de signalisation NF- κ B.
- Une signalisation « tonique » indépendante de l'antigène, constitutive et de moindre intensité. Celle-ci soutient la croissance et la survie des cellules tumorales principalement via la voie de signalisation PI3K/AKT/FOXO1.

3. Rôle du micro-environnement

Les interactions entre le micro-environnement tissulaire et les cellules leucémiques chroniques sont complexes et jouent un rôle majeur dans la pathogénèse de la LLC^{75,76,79,80,81} puisqu'elles participent, en outre, à la signalisation « active chronique » du BCR.

Les cellules leucémiques circulent entre le sang périphérique et les organes lymphoïdes secondaires. Des sites tissulaires distincts appelés « pseudo follicules » constituent des régions de prolifération^{75,82,83}. Ce sont dans ces sites tissulaires que les cellules leucémiques sont en contact étroit avec diverses cellules telles que les cellules nourricières dérivées de monocytes (NLC), les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les cellules stromales mésenchymateuses... qui constituent alors leur microenvironnement (figure 18).

Les interactions dans ce microenvironnement sont médiées par tout un réseau d'acteurs différents : molécules d'adhésion, chimiokines, cytokines et des facteurs de survie. Les cellules leucémiques créent ainsi un milieu inflammatoire de soutien favorisant un environnement immunosuppresseur par divers mécanismes tels que le contact avec d'autres cellules, la libération de vésicules extracellulaires et la sécrétions de facteurs solubles.

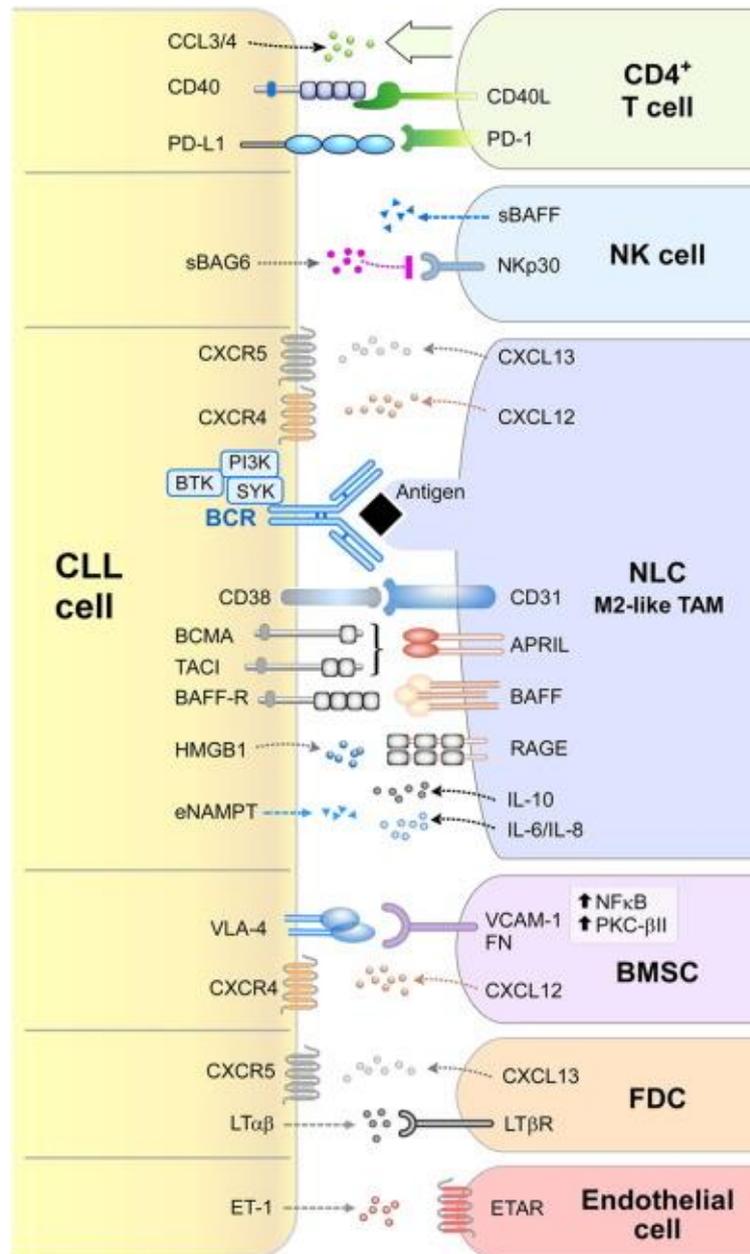


Figure 18 : Schématisation du microenvironnement de la cellule leucémique chronique d'après Ten Hacken et al⁷⁴ (2016)

3.1. Les cellules nourricières

Les cellules nourricières (NLC) représentent un élément essentiel du microenvironnement leucémique chronique^{74,79}. Elles sont d'origine monocyttaire et activent les voies de signalisation du BCR et de NF- κ B des cellules LLC. Les NLC induisent la chimiotaxie et favorisent la survie des cellules leucémiques via la sécrétion de chimiokines CXCL12 et de CXCL13⁷⁹.

3.2. Les cellules stromales mésenchymateuses

Les cellules stromales mésenchymateuses, comme les cellules stromales de la moelle osseuse (BMSC), sont physiologiquement des cellules nourricières pour les progéniteurs hématopoïétiques et participent à la bonne structuration de la moelle osseuse^{74,79}. Dans la LLC, elles sécrètent de manière constitutive la chimiokine

CXCL12, localisée au niveau tissulaire, qui attire les cellules LLC via son récepteur CXCR4. En plus d'attirer les cellules LLC dans les tissus, les BMSC permettent leur protection contre l'apoptose spontanée ou induite par la chimiothérapie⁷⁹.

3.3. Les lymphocytes T

L'interaction physiologique des lymphocytes B avec les lymphocytes T par le CD40/CD40L est importante dans la présentation de l'antigène et l'induction de réponses. Dans la LLC, la survie des cellules leucémiques est favorisée. Le nombre total de lymphocytes T est souvent augmenté (un nombre important de CD4+ et de CD8+ en phase terminale est souvent liés à un stade de la maladie plus avancé) mais leurs fonctions semblent compromises. En effet les Lc T n'arrivent plus à créer de synapses immunitaires fonctionnelles^{79,84}.

3.4. Les chimiokines

CCL3 et **CCL4** (autrefois appelés MIP-1 α et β c'est à dire *macrophage inflammatory protein 1 α , β*) sont des chimio-attractifs favorisant le recrutement de cellules immunitaires adaptatives telles que les macrophages, les monocytes, les lymphocytes B et T^{79,81,84}. Les cellules LLC activées expriment et sécrètent CCL3 et CCL4 en réponse à la stimulation du BCR et en co-culture avec NLC. Le rôle exact de CCL3 dans la pathogénèse reste mal connu mais la surexpression de ces chimiokines dans les cellules leucémiques induit un recrutement cellulaire exponentiel de cellules accessoires utiles au microenvironnement. Cela en fait un milieu favorable à la réception de signaux de prolifération cellulaire et de survie⁸¹.

Les interactions multiples au sein microenvironnement tumoral sont donc très importantes puisqu'elles permettent continuellement la prolifération et la survie des cellules LLC (tableau 15).

Récepteur	Ligand	Cellule(s) impliquée(s)	Fonction(s)
CD40	CD40L	CD4+T CD8+T	Survie Sécrétion de chimiokines CCL17 et CCL22
PD-1	PD-L1		Dysfonctionnement des lymphocytes T Altération de la formation des synapses immunitaires Echappement à la cytotoxicité des lymphocytes T
CXCR4	CXCL12	NLC	Chimiotaxie
CXCR5	CXCL13		Chimiotaxie Positionnement de la LLC dans les follicules lymphoïdes Progression de la leucémie in vivo
BCR	Antigène		Activation de la signalisation BCR Chimiotaxie Sécrétion de chimiokine CCL3 et CCL4, survie cellulaire

BAFFR	BAFF		Survie
BCMA/TACI	AVRIL		Survie
CD31	CD38		Adhésion Prolifération Survie cellulaire
RAGE	HMGB1		Différenciation NLC
VCAM-1	VLA-4	<i>BMSC</i>	Adhésion Protection contre l'apoptose spontanée et médicamenteuse
CXCR5	CXCL13	<i>FDC</i>	Chimiotaxie Positionnement de la LLC dans les follicules lymphoïdes Progression de la leucémie in vivo
LTαβ	LTβR		Positionnement de la LLC dans les follicules lymphoïdes Progression de la leucémie in vivo
ETAR	ET-1	<i>Endothélium</i>	Survie Résistance aux médicaments

Tableau 15 : Interactions entre récepteur et ligand : fonctions cellulaires dans le microenvironnement de la LLC

4. La Bruton Tyrosine Kinase

Initialement découverte dans l'agammaglobulinémie liée à l'X (XLA), la *Bruton Tyrosine Kinase* (BTK) (figure 19) est surtout présente dans les cellules hématopoïétique B et les plaquettes. Il s'agit d'une tyrosine kinase cytoplasmique dont le rôle est majeur dans la signalisation du BCR et dont l'intérêt est primordial dans le développement physiologique des lymphocytes B^{79,81,86}. La BTK intervient également dans la signalisation de divers récepteurs liés à la migration et à l'adhésion des cellules B (récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5) et molécules d'adhésion (intégrines).

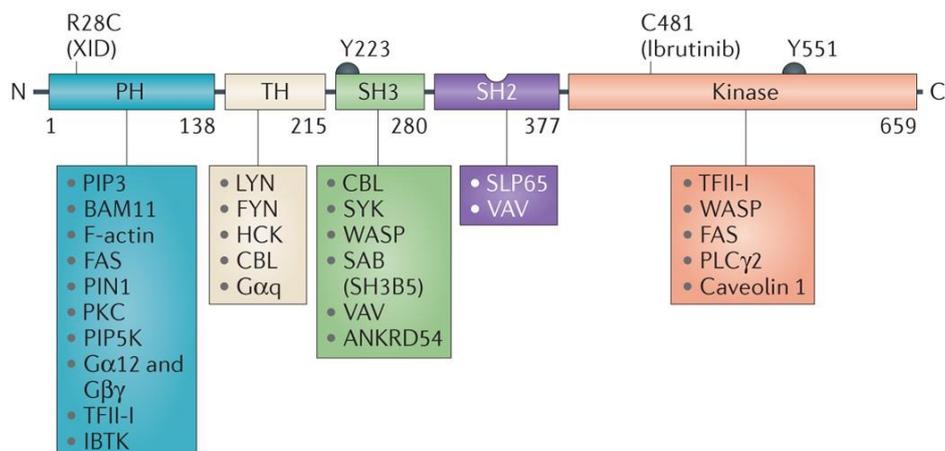


Figure 19 : Structure de la BTK et interactions moléculaires associées, d'après Hendriks et al⁸⁵ (2014)

Les domaines PH et TH (figure 19) de la BTK confèrent une stabilité optimale de la kinase et sont importants pour son activité. La BTK est cytoplasmique et nécessite d'être recrutée au niveau membranaire. Ce recrutement nécessite la liaison du domaine PH au phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3), produit par PI3K. Par la suite, l'activation de la BTK est amorcée par l'association de la membrane plasmique et la phosphorylation de Y551 (réalisée par une kinase de la famille SRC (Lyn...) ou SYK) ce qui contribue à l'enclenchement de son activité et également du processus d'autophosphorylation en position Y223.

Dans la LLC, la signalisation chronique du BCR due à la stimulation par le micro-environnement tumoral provoque une expression accrue de BTK et une phosphorylation constitutive dans les cellules LLC par rapport aux cellules B non malignes. Ceci induit une dérégulation de la survie, de la migration et de la prolifération cellulaire⁸⁶ (figure 20).

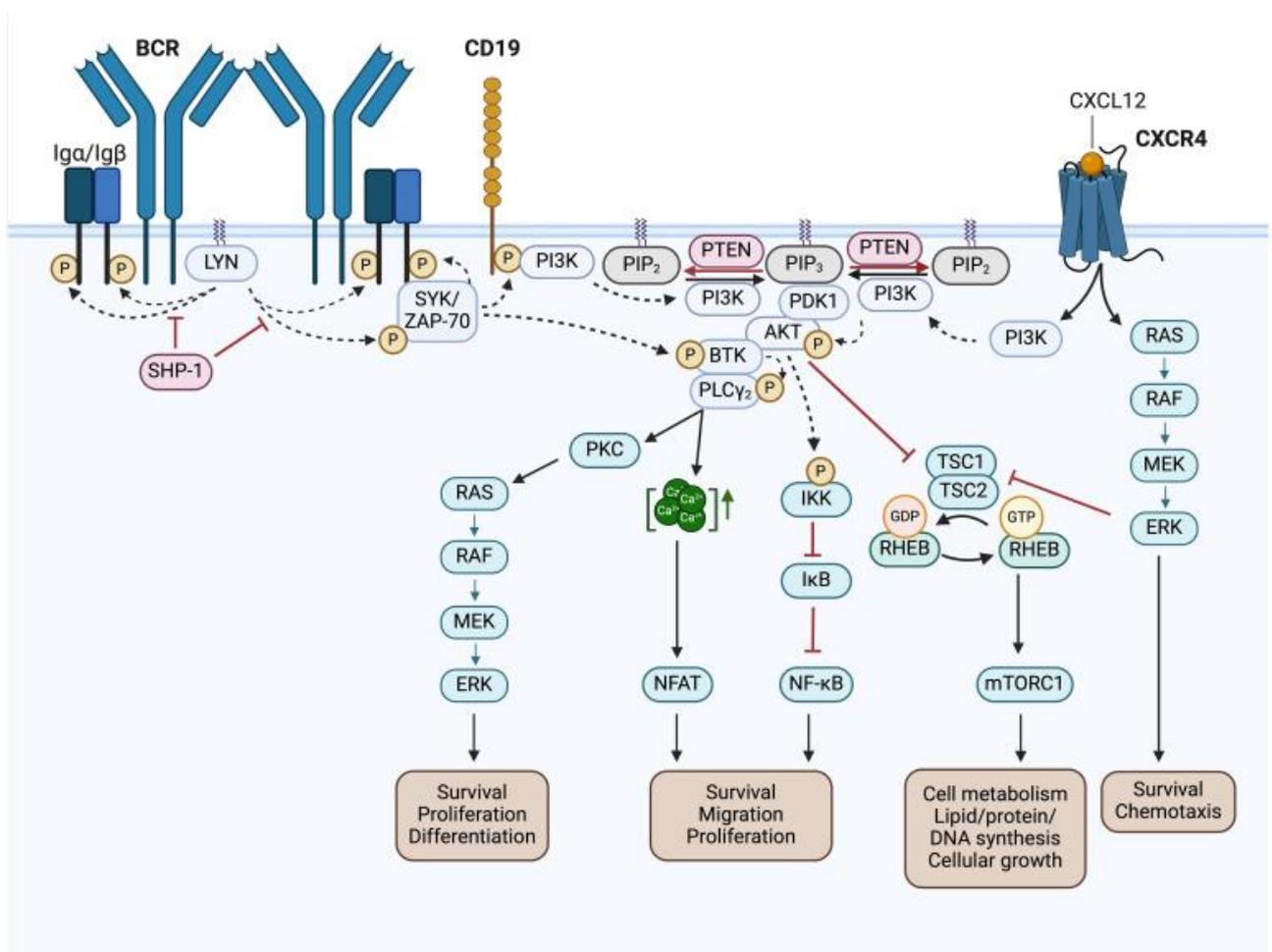


Figure 20 : Voies de signalisation du BCR et du CXCR4 et conséquences cellulaires associées d'après Schmid VK et al⁸⁶ (2024)

Ainsi, inhiber la BTK permet^{81,85,86,87} :

- D'inhiber la survie, la prolifération, la migration des lymphocytes B
- D'inhiber la migration des cellules du microenvironnement tumoral et d'antagoniser les effets favorables du microenvironnement tumoral sur la survie des cellules malignes.

Le motif Cys-481 est la cible des inhibiteurs covalents de BTK (iBTK). A ce jour 3 iBTK covalents sont disponibles sur le marché : Ibrutinib, Acalabrutinib et

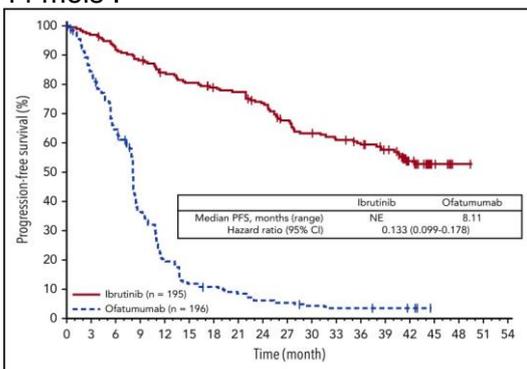
Zanubrutinib. Ils se lient de manière irréversible au motif C481 dans le domaine kinase et inhibent ainsi de manière puissante et prolongée la phosphorylation de la BTK, permettant une réduction de la prolifération des cellules malignes et favorisant l'apoptose de celles-ci.

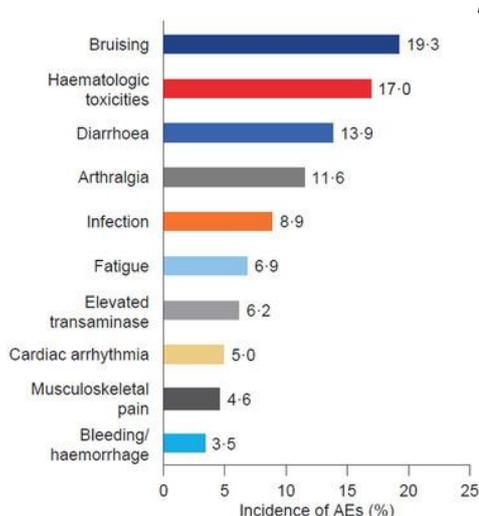
Le rôle de la BTK dans l'oncogenèse ne se limite pas à la LLC mais également dans le lymphome diffus à grandes cellules B activé ou le lymphome du manteau⁸⁷.

5. Les inhibiteurs BTK

5.1. Ibrutinib

L'ibrutinib est le premier iBTK ayant été disponible sur le marché. Disposant de l'AMM dans la LLC depuis 2014, il s'agit d'un iBTK de 1^{ère} génération. La prise est d'une gélule de 420 mg par jour, mais il existe d'autres dosages prescrits dans d'autres indications (140mg, 280mg et 560mg). Diverses études ont concouru à sa mise à disposition et des études « vraies vies » sont venues appuyer les résultats des études cliniques (tableau 16).

Etude	Type	Comparaison	Résultats																
ALLIANCE 88	Étude de phase III randomisée	Bendamustine + Rituximab (N1) VS Ibrutinib (N2) VS Ibrutinib + Rituximab (N3)	<i>N1 = 183 ; N2 = 182 ; N3 = 182</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SSP à 2 ans</th> <th>Survenue d'EI hématologiques grade 3-4-5</th> <th>Survenue d'une fibrillation auriculaire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bendamustine+ Rituximab</td> <td>74%</td> <td>61%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib</td> <td>87%</td> <td>41%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib + Rituximab</td> <td>88%</td> <td>39%</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table>		SSP à 2 ans	Survenue d'EI hématologiques grade 3-4-5	Survenue d'une fibrillation auriculaire	Bendamustine+ Rituximab	74%	61%	3%	Ibrutinib	87%	41%	17%	Ibrutinib + Rituximab	88%	39%	14%
	SSP à 2 ans	Survenue d'EI hématologiques grade 3-4-5	Survenue d'une fibrillation auriculaire																
Bendamustine+ Rituximab	74%	61%	3%																
Ibrutinib	87%	41%	17%																
Ibrutinib + Rituximab	88%	39%	14%																
RESONATE 89,90	Étude de phase III internationale ouverte et randomisée	Ibrutinib VS Ofatumumab Chez des patients en rechute	<i>N = 391</i> SSP à 44 mois :  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ibrutinib</th> <th>Ofatumumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median PFS, months (range)</td> <td>8.11</td> <td>1.13</td> </tr> <tr> <td>Hazard ratio (95% CI)</td> <td colspan="2">0.133 (0.099-0.178)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les EI hématologiques de grade ≥ 3 les plus courants : neutropénie (23 %), l'anémie (9 %) et la thrombocytopénie (8 %). Les EI non hématologiques de grade ≥ 3 les plus courants : pneumonie (17 %), l'hypertension (8 %), l'infection des voies urinaires (6 %), la fibrillation auriculaire (6 %) et la diarrhée (6 %)</p>		Ibrutinib	Ofatumumab	Median PFS, months (range)	8.11	1.13	Hazard ratio (95% CI)	0.133 (0.099-0.178)								
	Ibrutinib	Ofatumumab																	
Median PFS, months (range)	8.11	1.13																	
Hazard ratio (95% CI)	0.133 (0.099-0.178)																		
HELIOS 91	Étude de phase III internationale en double aveugle	Ibrutinib + Bendamustine + Rituximab (N1) VS Bendamustine + Rituximab + Placebo (N2)	<i>N1 = 289 ; N2 = 289</i> SSP à 18 mois : <ul style="list-style-type: none"> - 79% dans le groupe N1 - 24% dans le groupe N2 																

FIRE ⁹²	Etude Française dans la pratique clinique	Efficacité et l'innocuité réelles de l'ibrutinib Chez des patients atteints de LLC, SLL ou MCL en France	Groupe LLC/SLL : N1 = 200 ; Groupe MCL : N2 = 59	
				LLC/SLL MCL
			Taux de survie globale à 12 mois	88,5% 65,8%
			Taux d'effets indésirables infectieux et d'infestations survenus pendant le traitement	53,5% 32,2%
			Taux d'hémorragies majeures survenues pendant le traitement	5% 5,1%
			Taux de fibrillation survenue pendant le traitement	5,9% 8,5%
			Taux d'arrêt de traitement liée à la toxicité	12,9% 8,5%
Etude vraie vie ⁹³	Etude rétrospective, multicentrique et observationnelle	Rétrospection et observation de de dossiers médicaux de patients atteints de LLC au Royaume Unis	N = 259	
				
			<ul style="list-style-type: none"> - L'ibrutinib a été définitivement arrêté chez 15,4 % des patients, principalement en raison de l'évolution de la maladie. - Une réduction de la dose d'ibrutinib a été observée chez 14,3 % des patients et a été temporairement interrompue chez 10,4 % des patients, la principale raison étant la toxicité. 	

N = nombre de patients dans l'étude ; SLL : Lymphome à petits lymphocytes ; MCL : Lymphome à cellules du manteau ; EI = Aes = effets indésirables

Tableau 16 : Résumé de 5 études sur l'ibrutinib

L'ibrutinib agit de différentes manières :

- Inhibiteur puissant du motif Cys-481 par liaison covalente irréversible dans le domaine kinase de BTK inhibant ainsi sa phosphorylation de façon prolongée.
- Inhibiteur puissant sur le microenvironnement tumoral : l'ibrutinib bloque efficacement la sécrétion de facteurs de survie (tels que CD40L, IL-4, IL-6, TNF- α) et inhibe la liaison de la fibronectine, ainsi que l'interaction cellulaire avec le stroma. Ainsi, le dialogue des cellules tumorales avec le microenvironnement est interrompu⁸⁶.
- Inhibiteur la migration cellulaire médiée par les chimiokines et réduit la production de chimiokines induites par le BCR telles que CCL3 et CCL4 dans les cellules LLC.
- L'ibrutinib permet la sortie des cellules LLC des niches protectrices, conduisant à l'apoptose des cellules LLC en raison d'un manque de soutien stromal⁵¹.

L'utilisation de l'ibrutinib est généralement continue jusqu'à la progression de la maladie. Cependant, l'ibrutinib provoque beaucoup d'effets indésirables liés à des effets « hors cible » en bloquant d'autres kinases telles que le récepteur du facteur

de croissance épidermique (EGFR), la kinase inductible par l'interleukine-2 (ITK) et tyrosine kinase endothéliale (TEC) (figure 21) :

- L'inhibition de l'EGFR est associée à la présence d'éruption cutanées et l'infiltration de cellules inflammatoires^{86,94}.
- L'inhibition d'ITK jouerait un rôle dans la diminution des lymphocytes T CD4⁺ et Th17 ainsi qu'une diminution de l'expression des marqueurs d'activation sur les lymphocytes T⁸⁶.
- L'action sur la TEC contribue au dysfonctionnement plaquettaire et augmente le risque de saignement⁹⁴.
- L'inhibition de la kinase Src C-terminale (CSK) exprimée dans le tissu cardiaque est la raison la plus probable afin d'expliquer la survenue de fibrillation auriculaire (FA)⁹⁵.

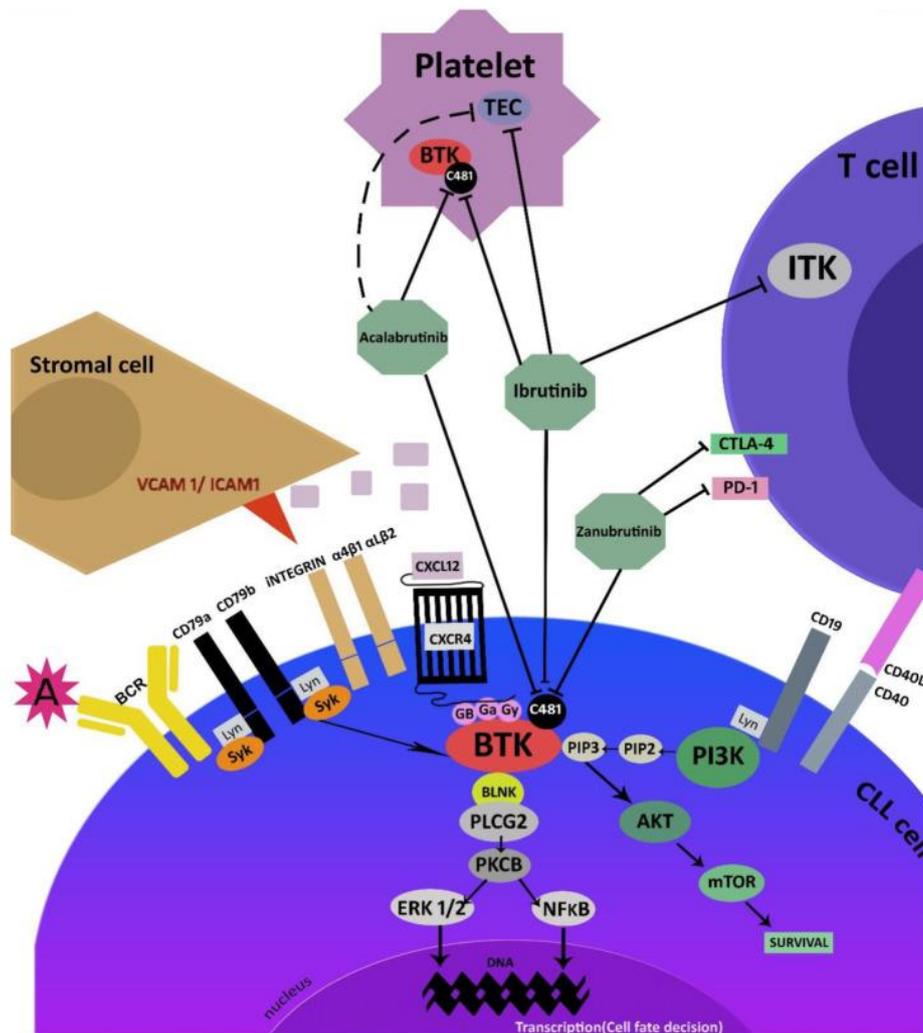


Figure 21 : Voies de signalisation impliquées dans les mécanismes d'action des iBTK et les effets hors cible dans la LLC, d'après Robak T et al⁹⁴ (2022)

Parmi les effets indésirables, les plus fréquemment rencontrés sont : la fibrillation auriculaire (FA) (survient chez environ 10 % des patients sur 36 mois), l'arthralgie, les éruptions cutanées, les infections, les saignements (environ 1 patient sur 2) et la diarrhée⁹⁶. Ils sont une des causes principales d'arrêt de traitement, la 2^{ème} étant la progression de la maladie⁸⁷.

Ces préoccupations ont conduit à l'expérimentation et le développement d'iBTK covalents de 2^{ème} génération présentant une plus grande sélectivité que l'ibrutinib

pour le résidu Cys-481 afin d'éviter ces effets « hors cible » et d'ainsi diminuer les événements indésirables.

5.2. Acalabrutinib

Il s'agit d'un iBTK covalent de 2^{ème} génération et du 2^{ème} iBTK à avoir obtenu l'AMM dans la LLC en 2021. La cible est la même que celle de l'ibrutinib mais l'Acalabrutinib se lie de manière plus sélective sur le motif Cys-481. Il n'interagit que faiblement avec la kinase TEC et ne montre aucune inhibition de l'ITK ou de l'EGFR, ce qui entraîne moins d'effets indésirables⁸⁶ (figure 21). La posologie est d'une gélule de 100mg matin et soir. De la même manière, diverses études ont concouru à sa mise sur le marché (tableau 17).

Etude	Type	Comparaison	Résultats																		
ASCEND 97	Etude de phase III randomisée, multicentrique et ouverte	Acalabrutinib (N1) VS Idélalisib + Rituximab (N2) VS Bendamustine + rituximab (N3) Chez des patients en rechute ou réfractaire	<i>N1 = 155 ; N2 = 119 ; N3 = 36</i> Après un suivi médian de 16,1 mois : réduction de 69 % du risque de décès ou de progression pour les patients sous acalabrutinib. Une fibrillation auriculaire est survenue chez huit des 154 patients (5 %) recevant de l'acalabrutinib en monothérapie, dont sept avaient des antécédents d'hypertension. 11 % des patients recevant de l'acalabrutinib en monothérapie ont arrêté ce traitement en raison d'événements indésirables.																		
ELEVATE -TN ⁹⁸	Etude mondiale de phase III randomisée et multicentrique	Acalabrutinib (N1) VS Acalabrutinib + Obinutuzumab (N2) VS Obinutuzumab + Chlorambucil (N3) Chez des patients âgés d'au moins 65 ans atteints d'une LLC nouvellement diagnostiquée et naïfs de traitement	<i>N1 = 179 ; N2 = 179 ; N3 = 177</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe</th> <th>SSP à 2 ans</th> <th>SSP à 4 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acalabrutinib + Obinutuzumab</td> <td>93 %</td> <td>87 %</td> </tr> <tr> <td>Acalabrutinib en monothérapie</td> <td>87 %</td> <td>78 %</td> </tr> <tr> <td>Obinutuzumab + Chlorambucil</td> <td>47 %</td> <td>25 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Les patients de l'étude présentaient des caractéristiques à haut risque telles que : maladie à un stade avancé, mutation del(17p) ou TP53, IgVH non muté, caryotype complexe.</p>	Groupe	SSP à 2 ans	SSP à 4 ans	Acalabrutinib + Obinutuzumab	93 %	87 %	Acalabrutinib en monothérapie	87 %	78 %	Obinutuzumab + Chlorambucil	47 %	25 %						
Groupe	SSP à 2 ans	SSP à 4 ans																			
Acalabrutinib + Obinutuzumab	93 %	87 %																			
Acalabrutinib en monothérapie	87 %	78 %																			
Obinutuzumab + Chlorambucil	47 %	25 %																			
NCT0271 7611 ⁹⁹	Etude de phase II multicentrique	Acalabrutinib chez des patients LLC en rechute/réfractaire, intolérants à l'ibrutinib et présentant une activité continue de la maladie	<i>N = 60</i> Cette étude s'est basée sur l'ORR (<i>overall response rate</i> = proportion de patients en RC ou en RP). Celle-ci était de 73% (contrôle durable de la maladie). Les événements indésirables les plus fréquents avec l'acalabrutinib étaient la diarrhée (53 %), les maux de tête (42 %), les contusions (40 %), les étourdissements (33 %), les infections des voies respiratoires supérieures (33 %) et la toux (30 %).																		
NCT0247 7696 ¹⁰⁰	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, ouverte, de non-infériorité	Acalabrutinib (N1) VS Ibrutinib (N2) dans la LLC précédemment traitée	<i>N1 = 268 ; N2 = 265</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe</th> <th>Acalabrutinib</th> <th>Ibrutinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SSP médiane</td> <td>38,4 mois</td> <td>38,4 mois</td> </tr> <tr> <td>Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire tout grade</td> <td>9,4%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>Délai médian avant l'apparition d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire de tout grade</td> <td>28,8 mois</td> <td>16 mois</td> </tr> <tr> <td>Taux d'infection de grade 3</td> <td>30,8%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>Transformation en syndrome de Richter</td> <td>3,8%</td> <td>4,9%</td> </tr> </tbody> </table>	Groupe	Acalabrutinib	Ibrutinib	SSP médiane	38,4 mois	38,4 mois	Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire tout grade	9,4%	16%	Délai médian avant l'apparition d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire de tout grade	28,8 mois	16 mois	Taux d'infection de grade 3	30,8%	30%	Transformation en syndrome de Richter	3,8%	4,9%
Groupe	Acalabrutinib	Ibrutinib																			
SSP médiane	38,4 mois	38,4 mois																			
Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire tout grade	9,4%	16%																			
Délai médian avant l'apparition d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter auriculaire de tout grade	28,8 mois	16 mois																			
Taux d'infection de grade 3	30,8%	30%																			
Transformation en syndrome de Richter	3,8%	4,9%																			

Analyse 101	Analyse de 5 essais cliniques sur l'acalabrutinib	Incidence des morts subites (SD) et des arythmies ventriculaires (AV) non mortelles et mortelles	<i>N</i> = 1299
			Tous les SD et AV non mortels et mortels confondus = 16 patients (1,2 %) dans lesquels 5 (0,4%) présentaient des SD ou AV mortels identifiés et les 11 autres présentaient des AV non mortels dont 9 (0,7%) ont seulement présenté des contractions ventriculaires prématurées

N = nombre de patients dans l'étude

Tableau 17 : Résumé de 5 études sur l'Acalabrutinib

5.3. Zanubrutinib

Il s'agit d'un iBTK covalent de 2^{ème} génération et du 3^{ème} iBTK à avoir récemment obtenu l'AMM dans la LLC en 2023. Il cible également le motif Cys-481 mais la liaison covalente est plus sélective, plus puissante et présente moins d'activité kinase « hors cible ». La posologie est de 4 gélules de 80mg par jour : une seule prise est possible ou celle-ci peut être répartie en 2 gélules matin et soir. Les principaux résultats des études ayant permis l'AMM sont présentés tableau 18.

Etude	Type	Comparaison	Résultats																		
SEQUOIA 102,103	Etude de phase III randomisée, ouverte et multicentrique	Chez des patients nouvellement diagnostiqués, naïfs de traitement et non éligibles à un traitement par FCR, avec ou sans del(17p)	Les patients sans del(17p) : Zanubrutinib (cohorte 1 ; bras A ; N = 241) VS Bendamustine + Rituximab (BR) (cohorte 1 ; bras B ; N= 238). Les patients del(17p) ont reçu du zanubrutinib en monothérapie dans une cohorte distincte (cohorte 2 ; bras C ; N = 109).																		
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cohorte</th> <th>SSP à 24 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1A (zanubrutinib)</td> <td>85,5%</td> </tr> <tr> <td>1B (BR)</td> <td>69,5%</td> </tr> <tr> <td>2 (zanubrutinib)</td> <td>88,9%</td> </tr> </tbody> </table>	Cohorte	SSP à 24 mois	1A (zanubrutinib)	85,5%	1B (BR)	69,5%	2 (zanubrutinib)	88,9%										
Cohorte	SSP à 24 mois																				
1A (zanubrutinib)	85,5%																				
1B (BR)	69,5%																				
2 (zanubrutinib)	88,9%																				
ALPINE ¹⁰⁴	Etude de phase III mondiale, randomisée, multicentrique et ouverte	Zanubrutinib (N1) VS Ibrutinib (N2) Chez des patients en rechute ou réfractaire	<i>N</i> 1 = 327 ; <i>N</i> 2 = 325																		
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zanubrutinib</th> <th>Ibrutinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR à 15 mois de suivi</td> <td>78,3%</td> <td>62,5%</td> </tr> <tr> <td>ORR dans le sous-groupe avec mutations del(17p)/TP53</td> <td>80,5%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>ORR dans le sous-groupe del(11q)</td> <td>83,6%</td> <td>69,1%</td> </tr> <tr> <td>SSP à 12 mois</td> <td>94,9%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>Taux de FA</td> <td>2,5%</td> <td>10,1%</td> </tr> </tbody> </table>		Zanubrutinib	Ibrutinib	ORR à 15 mois de suivi	78,3%	62,5%	ORR dans le sous-groupe avec mutations del(17p)/TP53	80,5%	50%	ORR dans le sous-groupe del(11q)	83,6%	69,1%	SSP à 12 mois	94,9%	84%	Taux de FA	2,5%	10,1%
				Zanubrutinib	Ibrutinib																
			ORR à 15 mois de suivi	78,3%	62,5%																
			ORR dans le sous-groupe avec mutations del(17p)/TP53	80,5%	50%																
ORR dans le sous-groupe del(11q)	83,6%	69,1%																			
SSP à 12 mois	94,9%	84%																			
Taux de FA	2,5%	10,1%																			

N = nombre de patients dans l'étude

Tableau 18 : Résumé de 2 études sur le Zanubrutinib

Le Zanubrutinib a montré une plus grande sélectivité par rapport aux autres kinases lors de l'évaluation du profil de 370 kinases¹⁰⁵ (figure 22) ainsi qu'une puissante activité inhibitrice contre BTK. Le Zanubrutinib a démontré une inhibition de plus de 50 % dans sept kinases, tandis que l'ibrutinib a démontré une inhibition de plus de 50 % dans 17 kinases autres que BTK¹⁰⁵ (tableau 19).

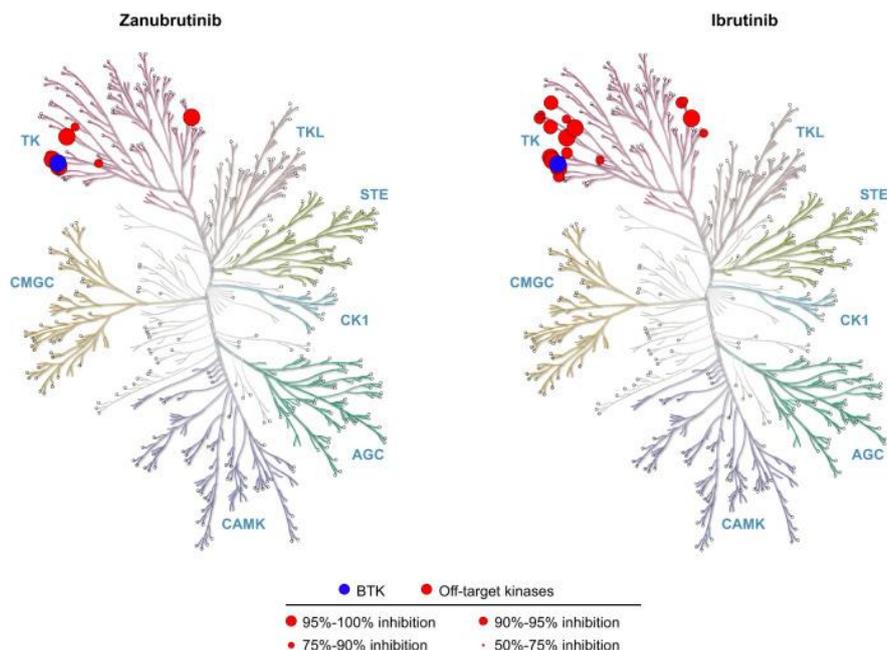


Figure 22 : Sélectivité kinase du Zanubrutinib et de l'Ibrutinib, d'après TAM CS et *a*¹⁰⁵ (2023)

	Zanubrutinib 71 nM		Ibrutinib 32 nM	
1	BLK	99.9	BLK	100.2
2	ERBB4/HER4	99.1	BMX/ETK	99.7
3	TXK	98.5	ERBB4/HER4	99.5
4	BMX/ETK	98.1	TXK	98.8
5	BTK	95.1	TEC	98
6	TEC	79.3	BTK	97.2
7	BRK	63.9	FGR	95.7
8	FGR	53.1	YES/YES1	92.9
9	EGFR	43.3	LCK	91.2
10	LCK	40.6	ITK	84.3
11	YES/YES1	37.1	HCK	93
12	CSK	28.8	CSK	81
13	STK33	23.7	EGFR	76.5
14	BMPR2	22.6	FYN	66.9
15	AXL	22.4	ERBB2/HER2	61.9
16	HCK	21.9	SRMS	61
17	PKCd	20.9	JAK3	58.7
18	FLT3	20.5	LYN	52.3
19	MEKK1	20.1	c-Src	46.1
20	ITK	19.1	FLT3	41.8
21	MSK2/RPS6KA4	19	BRK	41.6
22	ERN1/IRE1	17.9	ABL2/ARG	40.4
23	MNK2	17.8	WNK1	32.5
24	FRK/PTK5	17.8	MNK2	32.4

Les cibles avec plus de 50% d'inhibition sont surlignées en rouge

Tableau 19 : Profilage des kinases à des concentrations de 100 × IC₅₀ basées sur BTK IC₅₀, selon TAM CS et *a*¹⁰⁵ (2023)

De plus, le Zanubrutinib présente un profil d'interactions médicamenteuses amélioré par rapport à l'Ibrutinib. Il peut être administré avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A en réduisant les doses mais aussi avec des inhibiteurs de la pompe à protons, des anticoagulants oraux directs et de la warfarine, permettant une utilisation chez un spectre plus large de patients¹⁰⁵.

Ces 3 iBTK covalents et irréversibles ont des propriétés pharmacologiques équivalentes (tableau 20)

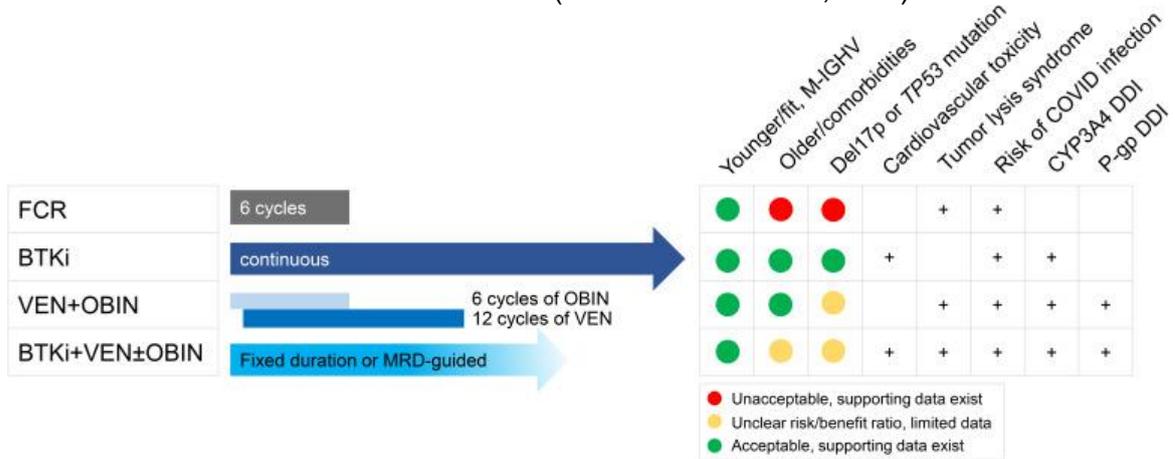
Tableau 20 : Résumé des propriétés pharmacologiques des 3 iBTK actuellement sur le marché

Molécule	IBRUTINIB ¹⁰⁶	ACALABRUTINIB ¹⁰⁷	ZANUBRUTINIB ¹⁰⁸
Classification ATC	Antinéoplasique et immunomodulateur Antinéoplasique Inhibiteur de protéine kinase		
Forme(s)	Comprimé	Comprimé	Gélule
Dosage(s)	140mg ; 280mg ; 420mg ; 560mg	100 mg	80 mg
Mécanisme d' action	Inhibiteur puissant et sélectif de la BTK par formation d' une liaison covalente avec un résidu Cys-481 au niveau du site actif de la BTK. Cette liaison provoque une inhibition prolongée de l' activité enzymatique de BTK.		
Effets indésirables	Neutropénie, thrombopénie, lymphocytose Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie Sinusite Infections cutanées, rash cutané, urticaire, œdème Infections des voies urinaires Vertiges, céphalées Hémorragies, ecchymose, épistaxis, pétéchies Diarrhées, vomissements, nausées, dyspepsie Insuffisance cardiaque, fibrillation atriale Arthralgie, douleurs musculaires	Neutropénie, thrombopénie, anémie Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie, sinusite, bronchite Infections des voies urinaires Céphalées, étourdissements, fatigue, asthénie Fibrillation atriale Hémorragies, ecchymose, hématome, épistaxis, pétéchies Diarrhées, nausées, constipation, vomissements, douleurs abdominales Rash cutané Arthralgie, douleurs musculosquelettiques	Neutropénie, thrombopénie, anémie Infections des voies respiratoires supérieures, pneumonie, bronchite, toux Vertiges, fatigue, asthénie Infections des voies urinaires Fibrillation atriale Hémorragies, ecchymose, hématome, épistaxis, pétéchies Diarrhées, constipation Rash cutané Arthralgie, dorsalgie
Contre-indications	Millepertuis RAS		
Surveillances pendant le traitement	NFS Fonction hépatique Fonction respiratoire Fonction cardiaque Dermatologique	NFS Fonction cardiaque Dermatologique	NFS
Précautions	Nécessité contraception efficace pendant le traitement et jusqu' à 3 mois après la fin du traitement	Nécessité contraception efficace pendant le traitement et jusqu' à 1 mois après la fin du traitement	
Prescription	Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie		
Ligne de traitement	- En monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab ou le vénétoclax, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités - En monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.	- En monothérapie chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur - En monothérapie chez les patients non précédemment traités	- En monothérapie chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur - En monothérapie chez les patients non précédemment traités présentant une del(17p) et/ou une mutation TP53 ou ne présentant pas de del(17p) et/ou de mutation TP53 et non éligibles à un traitement par Fludarabine à pleine dose

6. Le choix de l'inhibiteur de BTK

Le choix de la thérapeutique et de l'iBTK dépend de divers facteurs (figure 23) :

- Ceux directement liés au patient (âge, comorbidités, traitements, observance).
- Ceux directement liés à la maladie (facteurs pronostiques : statut mutationnel IgVH, altérations TP53).
- Ceux directement liés au médicament (effets indésirables, coût).



FCR = Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab ; iBTK = inhibiteur de Bruton tyrosine kinase ; VEN = Vénétoclax ; OBIN = Obinutuzumab

Figure 23 : Résumé visuel du choix de thérapeutique selon les caractéristiques des patients, des effets indésirables fréquents et des interactions médicamenteuses d'après Ahn IE et al¹⁰⁹ (2022)

6.1. Effets indésirables cardiovasculaires

Les effets cardiotoxiques sont des effets indésirables de classe. Tous les iBTK covalents actuels augmentent le risque de fibrillation auriculaire (FA), d'hémorragie, d'hypertension artérielle (HTA), d'insuffisance cardiaque (IC) et potentiellement d'arythmie ventriculaire^{109,110} (figure 24).

La FA est l'effet indésirable cardiaque le plus souvent cité dans la LLC et peut se présenter par divers symptômes tels que des palpitations, des étourdissements, une syncope, un essoufflement mais elle peut aussi être asymptomatique¹¹⁰. Il existe des facteurs de risque bien connus : la consommation d'alcool, l'hypertension, le diabète, l'apnée du sommeil et l'obésité¹¹⁰. La première thérapie consiste en la modification du mode de vie et la prise en charge de ces facteurs de risque. Les événements thromboemboliques sont des complications graves de la FA, bien que le risque de thrombose chez les patients traités par iBTK demeure inconnu. La mise en place d'un traitement préventif par anticoagulant ou antiplaquettaire dans le cadre d'une FA doit être évaluée au cas par cas, car le risque hémorragique est un autre effet indésirable important des iBTK.

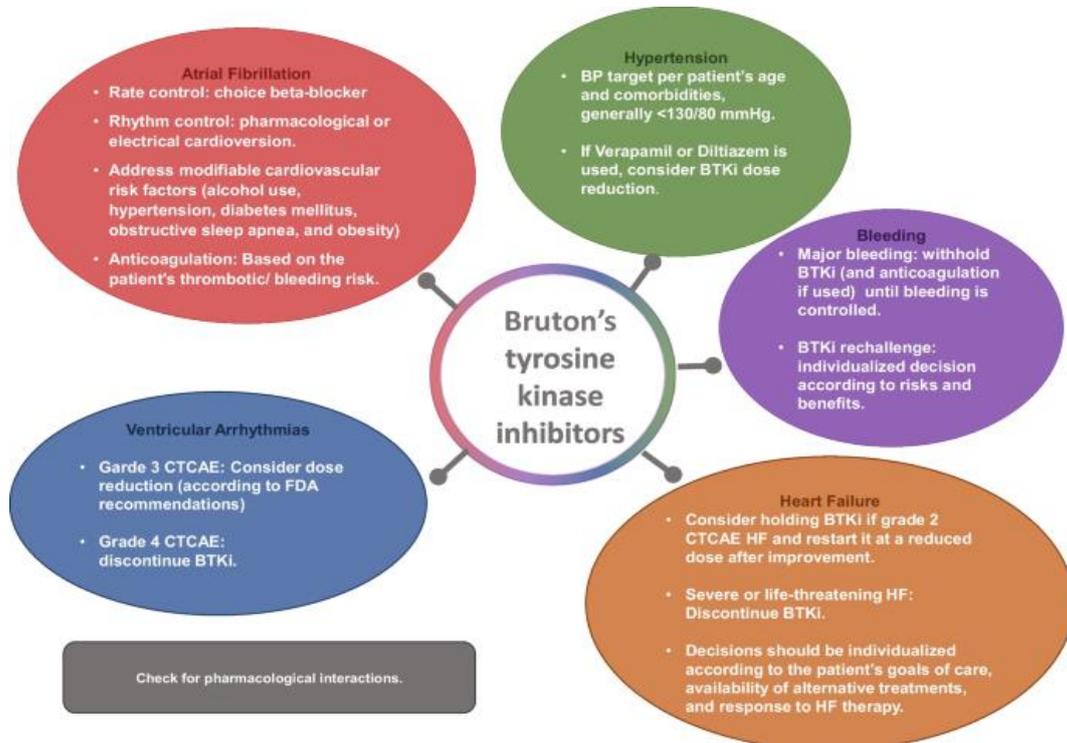
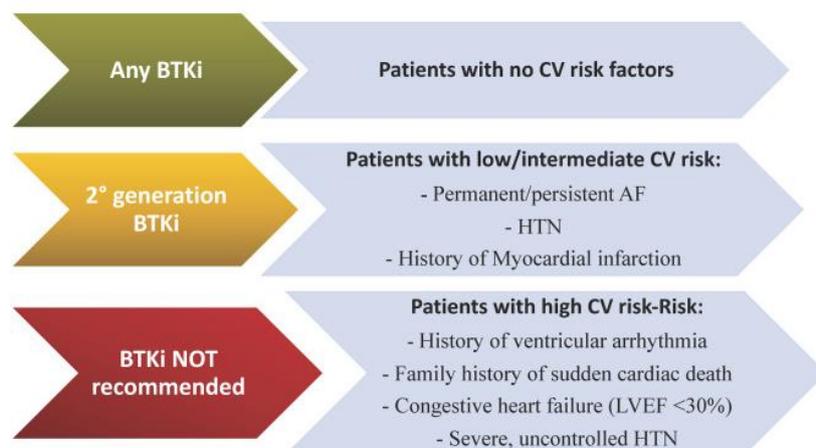


Figure 24 : Effets indésirables cardiovasculaires des iBTK et prise en charge conseillée, d'après Aghel N et al¹⁰⁹ (2023)

Les estimations du délai médian jusqu'au premier événement ventriculaire depuis l'initiation de l'ibrutinib varient de 2 à 16 mois, avec des cas signalés dès cinq jours de traitement et au-delà de quatre ans⁹⁶. L'utilisation d'iBTK covalent de 2^{ème} génération tel que le Zanubrutinib¹¹¹ semble privilégiée pour limiter la survenue de ces effets indésirables cardiaques bien qu'il y ait un recul plus important aujourd'hui sur l'utilisation de l'ibrutinib.

Un consensus international sur la gestion du risque cardiovasculaire des iBTK dans la LLC¹¹² a établi des recommandations dans le choix de la thérapeutique (figure 25) et dans la gestion de ces effets indésirables (tableau 21). L'importance d'une approche multidisciplinaire et l'accompagnement par un cardiologue dans la prise en charge d'un patient LLC sont essentiels.



BTKi = inhibiteur de BTK ; CV = cardiovasculaire ; AF = fibrillation atriale ; LVEF = FEVG = fraction éjection ventriculaire gauche ; HTN = hypertension

Figure 25 : Choix de l'inhibiteur de BTK selon les caractéristiques cardiovasculaires des patients selon le consensus international sur la gestion du risque cardiovasculaire des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans la LLC¹¹¹ (2023)

Survenue de l'EI	Prise en charge
Fibrillation Auriculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Discuter des soins avec l'équipe multidisciplinaire - Si les autres facteurs de risque sont réduits, le traitement iBTK peut être poursuivi. - Les thérapies anticoagulantes orales sont privilégiées comparativement à la warfarine - En cas d'événements récurrents sous ibrutinib, essai avec l'acalabrutinib
Hypertension Artérielle	<ul style="list-style-type: none"> - Commencer une surveillance régulière de la tension artérielle à domicile - La mise en place d'un traitement ou l'ajustement de traitements anti-hypertenseurs doivent être décidés par l'équipe multidisciplinaire - Pas d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en première ligne - Utiliser une thérapie combinée si nécessaire pour atteindre le contrôle de la pression artérielle systolique
Insuffisance Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> - Initier un IEC/Sartans + des β-bloquants selon la tolérance et conformément aux directives - Échocardiogramme périodique ou autre évaluation de la FE tous les 6 à 12 mois en cas d'ICC active

Tableau 21 : Gestion des toxicités cardiovasculaires pendant le traitement par iBTK d'après le consensus international sur la gestion du risque cardiovasculaire des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton dans la LLC¹¹² (2022)

6.2. Interactions médicamenteuses

Les trois inhibiteurs de BTK sont métabolisés majoritairement par le CYP3A4 ce qui provoque de nombreuses interactions médicamenteuses avec les inducteurs et les inhibiteurs puissants du CYP 3A4. De plus, une attention doit être portée sur la prise concomitante de traitements modificateurs de pH gastrique.

7. Les résistances aux iBTK

Malgré la haute efficacité des traitements, l'acquisition de résistances *de novo* identifiées chez les patients sous Ibrutinib a réduit son efficacité et a conduit à des rechutes de la maladie^{113,114}. Ces résistances ont aussi été identifiées pour l'Acalabrutinib et le Zanubrutinib. La recherche des mutations de résistance aux iBTK est importante en pratique. Deux mécanismes sont plus fréquemment rencontrés (figure 26)^{115,116}.

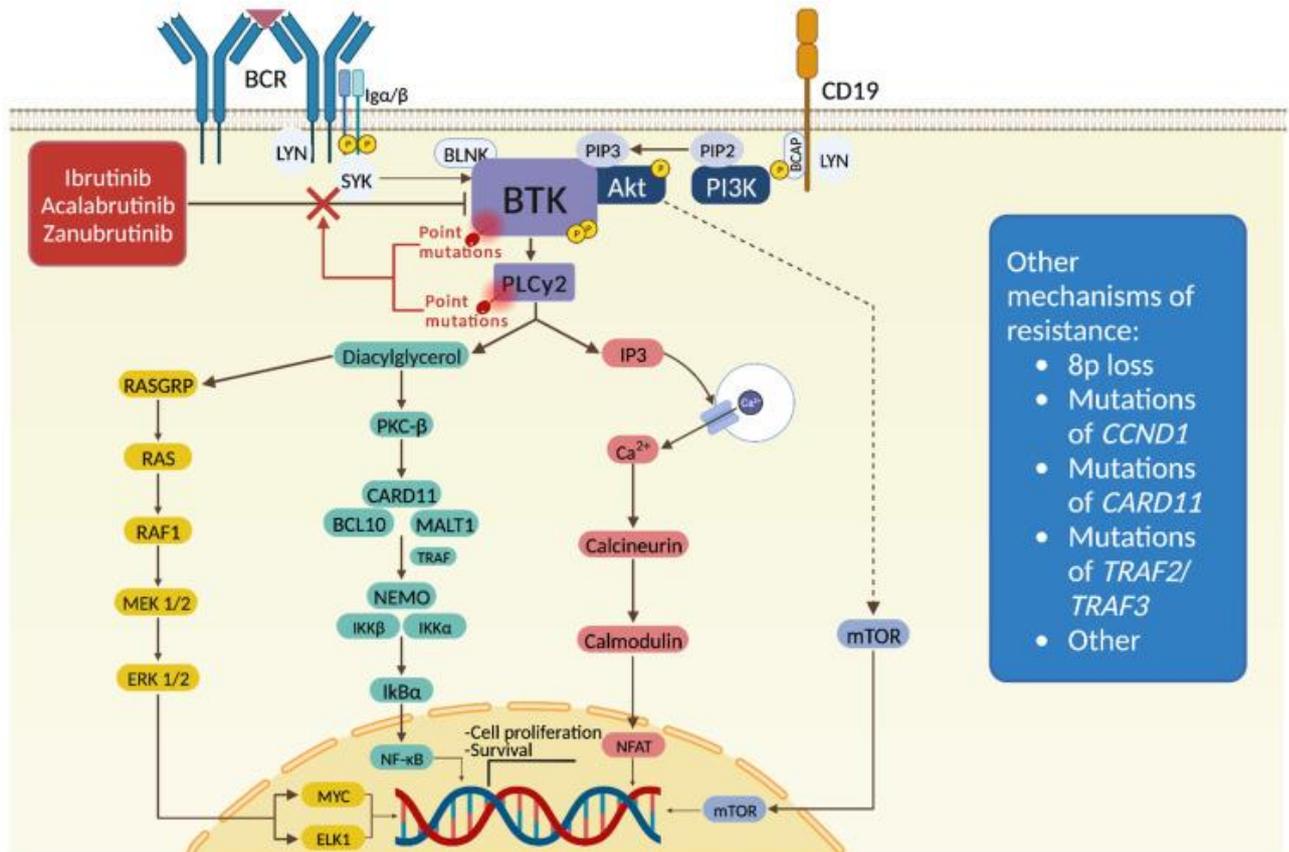
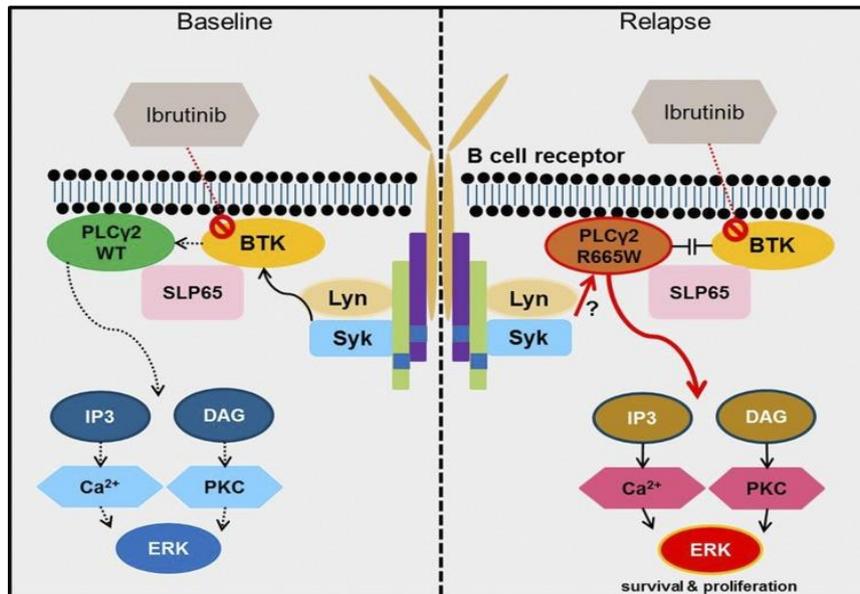


Figure 26 : Mécanismes de résistance acquis les plus souvent rencontrés, d'après Mouhssine S et al¹³ (2024)

La mutation de BTK : dans environ 70%¹¹⁵ des cas. Il s'agit d'une substitution d'un acide aminé au niveau du résidu C481 de BTK¹¹⁶, ce qui déséquilibre la liaison covalente entre l'iBTK au domaine kinase de la BTK qui devient alors réversible. Le résidu cystéine est le plus souvent muté en sérine (C481S), mais d'autres substitutions peuvent avoir lieu notamment C481Y/R/F/G (tyrosine/arginine/phénylalanine/glycine).

Les mutations de PLC-γ2 sont retrouvées dans environ 11% des cas¹¹⁵. Les plus courantes sont R665W (figure 27), S707Y/F/P, 1139del et D1140G/E/Y/N¹¹⁴. Ce sont des mutations gain de fonctions responsables de l'activation autonome de la signalisation médiée par le BCR, bien que la BTK demeure inhibée.

Une étude récente¹¹⁸ portant sur 240 patients atteints de LLC, a cherché à comprendre l'influence des traitements antérieurs sur le profil mutationnel des patients. L'étude a révélé des mutations spécifiques associées à chaque traitement : par exemple, les mutations BTK L528W et A428D étaient souvent observées chez les patients traités par ibrutinib, tandis que les mutations BTK T474I et E41V étaient plus fréquentes chez ceux traités par acalabrutinib.



Physiologiquement PLC- γ 2 est activée dépendamment de BTK, et l'ibrutinib cible la BTK afin d'inhiber le signal de survie médiée en aval par la PLC- γ 2. La mutation R665W confère le détournement de BTK et PLC- γ 2 peut être alors activée par SYK ou LYN et peut alors propager des signaux de survie en aval malgré l'inhibition de BTK par l'ibrutinib.

Figure 27 : Principaux mécanismes de la résistance à l'ibrutinib par la mutation R665W de PLC- γ 2 d'après Liu et al¹⁷ (2015)

Les cellules LLC s'adaptent et utilisent des voies de signalisation alternatives, c'est **l'évolution clonale**. Un exemple est l'activation du récepteur de surface cellulaire CD19, qui conduit à l'activation de PI3K et de la voie de signalisation AKT permettant aux cellules B de la LLC de survivre et d'échapper à l'apoptose. Ces cellules peuvent aussi acquérir d'autres mutations dans la voie BCR, comme NF- κ B, afin de continuer à proliférer indépendamment du BTK, ce qui rend les iBTK inefficaces (figure 28).

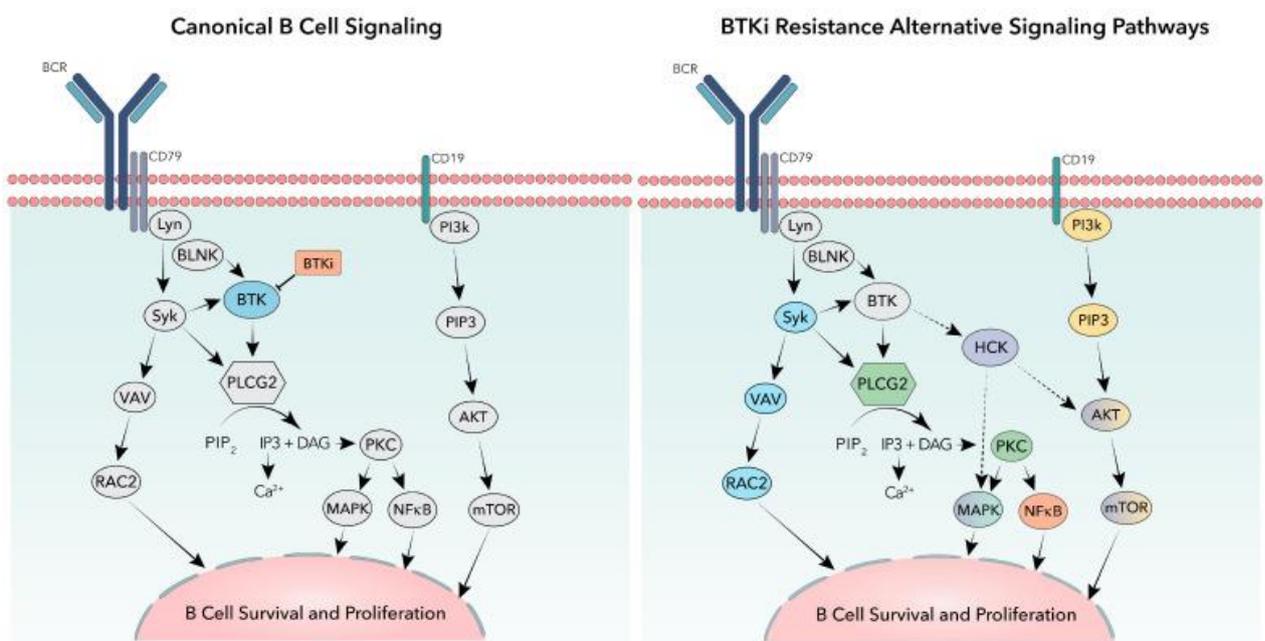


Figure 28 : Voies de signalisations classique et alternative dans les cellules B, selon Chirino A et al¹⁴ (2023)

D'autres mutations en aval (par exemple *RPS15*, *NFKBIE*, *BIRC3*) et des anomalies chromosomiques (telles que del18p, gain/amplification MYC...) sont également associées à une résistance à l'ibrutinib. Les patients disposant d'une instabilité génomique notamment les patients possédant une del(17p), del(11q) et/ou un caryotype complexe seraient plus à risque de résistance et donc de rechute¹¹⁷. Afin de limiter l'apparition de ces résistances, des schémas thérapeutiques à durée fixe à base d'iBTK peuvent être employés et des iBTK non covalents ont été développés.

8. Le développement d'iBTK non covalents

Les iBTK non covalents (nciBTK) et réversibles tels que le Pirtobrutinib, le Nemtabrutinib, le Vécabrutinib et le Fénébrutinib interagissent avec BTK en utilisant des liaisons hydrogènes, des liaisons ioniques et des interactions hydrophobes¹¹⁹ (figure 29). La liaison médiée est plus faible, non covalente et réversible.

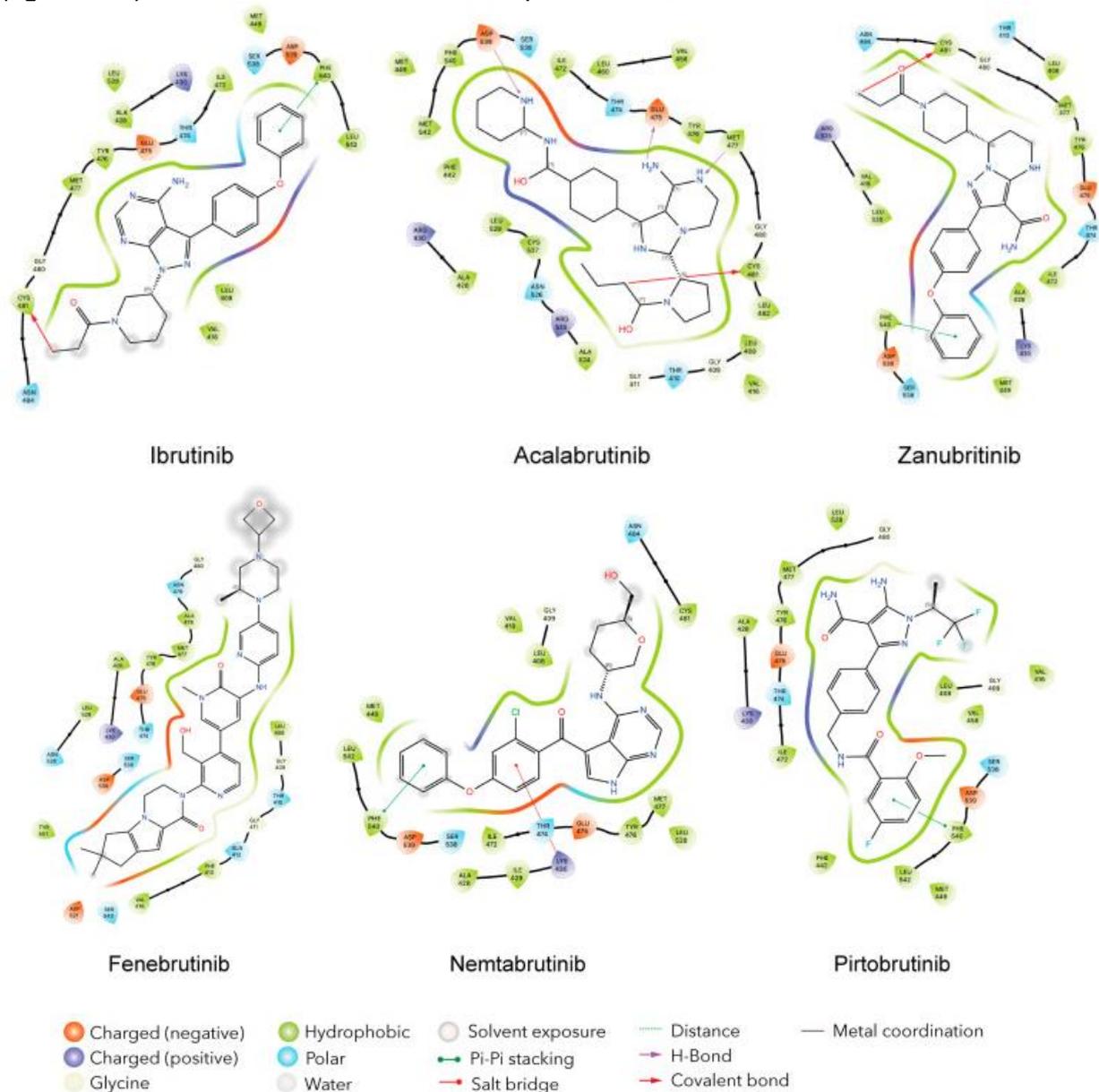
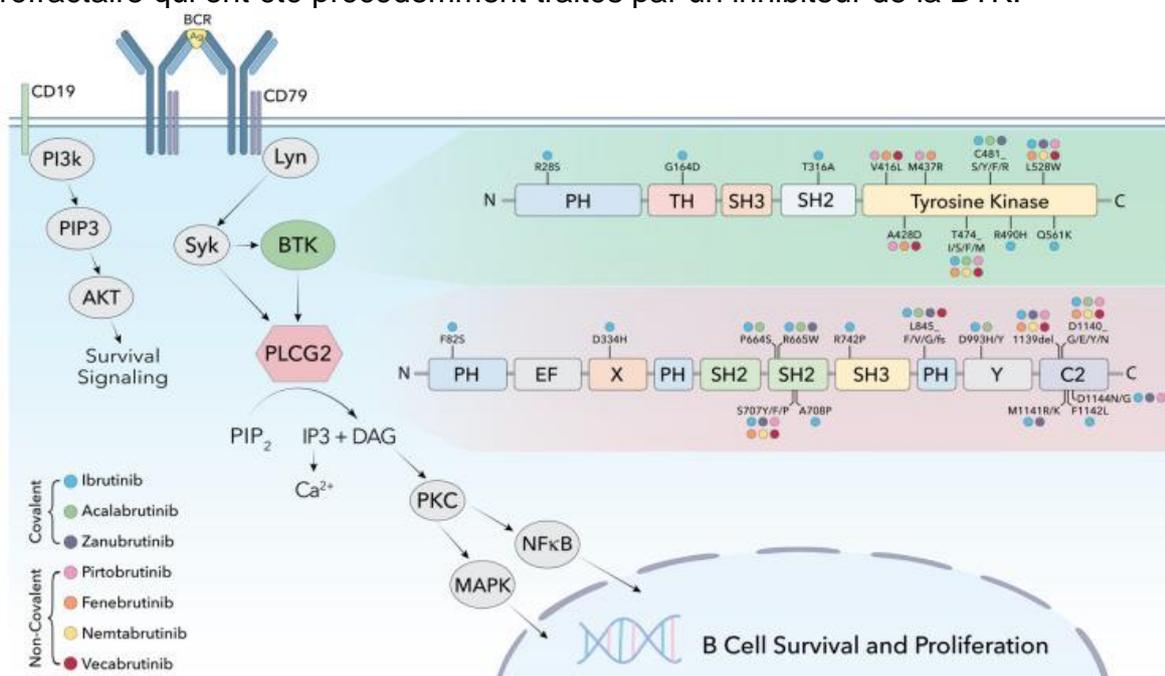


Figure 29 : Schématisation moléculaire des interactions protéine-ligand montrant la liaison des inhibiteurs covalents (haut) et non covalents (bas) dans la poche de liaison ATP de BTK, d'après Chirino et al¹¹⁴ (2023)

Le Pirtobrutinib est hautement sélectif pour la BTK et inhibe la phosphorylation de la BTK, la prolifération cellulaire et la croissance tumorale. Il se lie à BTK mais ne dépend pas de C481¹¹⁵. Chacun de ces nciBTK a été conçu pour cibler à la fois le BTK de type sauvage et le BTK muté C481¹¹⁴. Cependant, des résistances ont déjà été décrites pour ces nciBTK avec de nouvelles mutations acquises de BTK en dehors de la position C481. Ces mutations BTK nouvellement identifiées, dont certaines sont aussi retrouvées avec les iBTK covalents (figure 30), comprennent L528W, V416L, A428D, M437R et T474I¹¹⁹ situées au niveau du domaine kinase de la BTK. Cela provoque une diminution de la phosphorylation en Y223 mais une signalisation efficace des BCR et l'activation de la voie AKT.

L'utilisation des nciBTK reste expérimentale dans la LLC. A ce jour en Europe, seul le Pirtobrutinib (Jaypirca ®) a reçu l'obtention d'une AMM conditionnelle pour les patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la BTK.



Les mutations sont cartographiées sur les différents domaines de BTK et de PLCG2, montrant leur emplacement et les résistances aux traitements correspondants.

Figure 30 : Mutations sur les kinases BTK et PLCG2 induisant des résistances aux traitements par iBTK et nciBTK, d'après Montoya S et al¹¹⁹ (2023)

III- Rôle du pharmacien et relation ville-hôpital

La disponibilité et la mise en place de la dispensation des iBTK en ville a renforcé le rôle du pharmacien d'officine. Son rôle de professionnel de santé est central car il connaît le patient dans sa globalité, avec ses comorbidités, ses traitements, ses habitudes de vie et d'automédication.

1. Le rôle du pharmacien d'officine

1.1. Comorbidités

La LLC est une maladie incurable à l'heure d'aujourd'hui. Pathologie chronique, elle touche majoritairement les personnes âgées bénéficiant d'autres thérapeutiques dans le cadre de la prise en charge d'autres maladies chroniques. L'importance est donc de comprendre les comorbidités des patients et l'impact sur leur qualité de vie. L'association ELLyE (*Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir*) a réalisé une enquête¹²⁰ en 2017 en collaboration avec l'HAS, pour l'évaluation du Zanubrutinib comme nouveau médicament sur la LLC, comprenant le ressenti des patients et la place de ces nouvelles thérapeutiques dans le quotidien. Comparativement à la CIT, les patients y soulignent les avantages principaux avec une prise par voie orale jugée non contraignante à la maison (en comparaison à des temps très longs à l'hôpital et une injection par voie intra veineuse) et des effets indésirables moindres pour une majorité de patients (environ 70%). Dans cette enquête 2 patients évoquent leurs inquiétudes en lien avec un manque d'information sur le traitement en lui-même et ses effets indésirables. Le pharmacien d'officine peut intervenir en prenant un temps pour leur expliquer (*cf entretien pharmaceutique*) afin de diminuer ces inquiétudes.

1.2. Interactions médicamenteuses et alimentaires

- **Métabolisation hépatique** : tous les inhibiteurs de BTK disponibles actuellement sur le marché subissent un métabolisme hépatique principalement par le CYP 3A4^{106,107,108}. Il faut donc bien prendre en compte ces interactions médicamenteuses (tableau 22).
 - L'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (*tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, néfazodone, cobicistat et posaconazole*) doivent être évités car ils augmentent l'exposition au médicament (jusqu'à 25 x).
 - L'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP 3A4 (*tels qu'érythromycine, fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atanazavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronédarone*) doivent être utilisés précautionneusement et une le dosage (ibrutinib disponible en plusieurs dosages) doit être ajusté le temps de la prise de l'inhibiteur.
 - Avec les inhibiteurs faibles du CYP 3A4 (tels que l'azithromycine et fluvoxamine) aucun ajustement n'est à prévoir.
 - L'utilisation d'inducteurs du CYP 3A4 puissants et modérés (*tels que carbamazépine, rifampicine ou phénytoïne*) sont à éviter car ils réduisent fortement les concentrations des médicaments et donc diminuent nettement leur efficacité.

- L'utilisation d'inducteurs faibles du CYP 3A4 est possible sans modification de dose.

	Inhibiteurs puissants	Inhibiteurs modérés	Inhibiteurs faibles	Inducteurs puissants et modérés	Inducteurs faibles
Ibrutinib	Eviter ou Si bénéfique supérieur possibilité d'arrêt temporaire 7 jours ou moins	Eviter ou Réduire la dose pendant l'utilisation de l'inhibiteur	Possible	Eviter	Possible
Acalabrutinib	Eviter ou Si bénéfique supérieur possibilité d'arrêt temporaire 7 jours ou moins	Possible	Possible	Eviter	Possible
Zanubrutinib	Réduire la dose à 80mg par jour	Réduire la dose à 160mg par jour	Possible	Eviter	Possible

Tableau 22 : Tableau récapitulatif de l'utilisation des inhibiteurs de BTK avec un inhibiteur du CYP 3A4

- **Ph gastrique** : anciennement la solubilité des gélules d'acalabrutinib diminuaient avec l'augmentation du pH gastrique. Celles-ci ne devaient pas être administrées en association avec des inhibiteurs de pompes à protons ou d'anti H2. Elles ont été remplacées par des comprimés qui, eux, ne sont pas sensibles aux fluctuations du pH gastrique. L'ibrutinib et le zanubrutinib peuvent être administrés sans tenir compte d'un traitement antiacide.
- **Interactions alimentaires** : l'alcool, le jus de pamplemousse et l'orange amère, par leur effet inhibiteur enzymatique modéré du CYP3A4, sont tous à éviter durant le traitement.
- **Interactions médicamenteuses** : le millepertuis est contre indiqué car il a un effet inducteur enzymatique.

1.3. Prévention des effets indésirables

Il existe une classification des effets indésirables appelée *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* divisée en grades¹²¹ :

- **Grade 1** : léger : asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- **Grade 2** : modéré : nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4** : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

- **Grade 5** : décès lié aux évènements indésirables

1.3.1. Risque infectieux

Comme cité précédemment, le risque infectieux est l'**effet indésirable majeur** et le **risque de décès principal**¹²² des patients LLC (environ 60%). La neutropénie est divisée en plusieurs grades (tableau 23).

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
LLN – 1500/mm ³	Entre 1500/mm ³ et 1000/mm ³	Entre et 1000/mm ³ et 500/mm ³	< 500/mm ³

*Lower limit of normal

Tableau 23 : CTCAE de la neutropénie selon l'U.S. department of health and human services¹²¹ (2017)

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la prévention du risque infectieux et détection précoce des premiers signes d'infection chez les patients avec la dispensation de **conseils adaptés** :
 - Mise en place des gestes barrières : porter un masque, se désinfecter régulièrement les mains
 - Eviter le contact avec des personnes contagieuses
 - Être à jour dans le calendrier vaccinal
 - Eviter l'automédication
 - Consultation chez le médecin généraliste si la fièvre dépasse 38,5°C et ne pas retarder cette consultation
- Dans le bon usage des antibiotiques avec la continuité des soins en cas de rupture médicamenteuse, d'accentuer l'importance de l'observance et la délivrance de tous les conseils associés.
- Dans l'engagement des discussions sur l'importance d'être à jour dans sa vaccination mais également de se faire vacciner contre les infections à pneumocoques, la grippe et la covid pour les patients LLC mais également pour leurs proches. Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués.

Depuis août 2023 le pharmacien peut prescrire et administrer les vaccins du calendrier vaccinal à partir de 11 ans. Les patients LLC étant très souvent immunodéprimés, cette prescription devra se faire par le médecin. L'acte pourra être réalisé directement à l'officine.

- Dans la délivrance des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire sur prescription médicale pour palier la neutropénie (G-CSF) tels que Pegfilgrastim NEULASTA®, le Filgrastim NEUPOGEN® et le Lenograstim GRANOCYTE®¹²³.

1.3.2. Troubles hématologiques

L'anémie participe à la fatigue et est associée à de la pâleur, un essoufflement à l'effort et des vertiges. La thrombopénie associée majore le risque de saignement déjà augmenté avec les traitements par iBTK. Celle-ci peut se manifester par des saignements gingivaux, des épistaxis, des pétéchies, des hématomes voire des hémorragies méningées ou viscérales dans les cas les plus sévères. Ces troubles

hématologiques sont fréquents et sont régulièrement contrôlés par NFS (tous les 3 à 6 mois)¹²⁴. Il existe différents grades de l'anémie et de la thrombopénie (tableau 24).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	< LLN – 10 g/dl	Entre 10g/dl et 8 g/dl	< 8 g/dl ; transfusion indiquée	Conséquences vitales ; intervention urgente indiquée	Décès
Thrombopénie	< LLN – 75 000/mm ³	< 75 000-50 000/mm ³	< 50 000 – 25 000/mm ³	< 25 000/mm ³	-

*Lower limit of normal

Tableau 24 : CTCAE de l'anémie et de la thrombopénie selon l'U.S. department of health and human services¹²¹ (2017)

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la dispensation et le suivi régulier des traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires des patients
- Dans la dispensation de **conseils adaptés** :
 - Utiliser une brosse à dent souple
 - Eviter les situations à risque d'hématome et de chute : tapis glissant, meubles gênants, passages étroits
 - Porter des gants pour le bricolage ou le jardinage
 - Eviter l'automédication
 - Les anti-inflammatoires (AINS) sont contre-indiqués
 - Rappeler qu'il faut prévenir chaque professionnel de santé du risque de saignement lié à la thérapie (dentiste...)
 - Eviter les injections intramusculaires
- Dans la délivrance de traitements complémentaires sur prescription médicale à base d'érythropoïétine (EPO) prescrits chez les patients dès le grade 2 pour stimuler l'érythropoïèse : d'EPREX® ou BINOCRIT® (époétine alpha), NEORECORMON® (époétine bêta), EPORATIO® (époétine thêta), ARANESP® (darbépoétine), RETACRIT® (époétine zêta)¹²³.

1.3.3. Toxicité cardiaque

Effet indésirable fréquent et préoccupant des iBTK, une attention particulière est portée sur le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires des patients.

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la délivrance et le suivi régulier des traitements antihypertenseurs préexistants
- Dans la délivrance de **conseils hygiéno-diététiques** dans le but de diminuer les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment ceux connus de la FA :
 - Favoriser une perte de poids de 10% si nécessaire
 - Pratiquer une activité sportive adaptée régulière, par exemple au moins 30 minutes de marche par jour, privilégier la marche pour les trajets courts, favoriser des sports « doux » tels que la natation, le yoga
 - Faire attention à la consommation de sel : ne pas resaler les plats sans y avoir goûté, éviter les plats industriels et favoriser les plats cuisinés maison
 - Eviter les comprimés effervescents
 - Favoriser une bonne hydratation : 1,5-2L d'eau par jour en se méfiant des eaux de boissons trop salées

- Limiter les viandes rouges, la charcuterie, l'alcool, le fromage. Favoriser un régime type méditerranéen avec des légumineuses (poids, lentilles, fruits secs...), des fruits et légumes colorés, pain complet, pâtes complètes...
 - Limiter la consommation d'alcool
 - Arrêt du tabac
 - Consultation annuelle chez le cardiologue
- Dans la délivrance de tensiomètre brassard ou poignet avec conseils associés
 - Dans de la prise de mesure de la tension artérielle directement à l'officine

1.3.4. Troubles digestifs

Les troubles digestifs tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées et la constipation sont des effets indésirables fréquents des iBTK et peuvent avoir un impact direct dans le quotidien des patients LLC et dans leur souhait d'arrêter le traitement. Ces troubles sont divisés en grades (tableau 25).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit sans altération des habitudes alimentaires	Diminution des apports alimentaires sans perte significative de poids, de déshydratation ou de malnutrition	Apports caloriques et hydriques insuffisants : l'hospitalisation indiquée pour nutrition/hydratation par voie parentérale ou entérale		
Vomissements	Intervention non indiquée	Réhydratation par voie IV ; intervention médicale indiquée	Nutrition parentérale ou entérale (sonde nasogastrique) ou hospitalisation indiquée	Conséquences vitales	Décès
Diarrhées	Augmentation < 4 selles*	Augmentation entre 4 et 6 selles*	Augmentation > 7 selles* ; interférences avec les activités quotidiennes ; hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; utilisation occasionnelle de laxatifs ou de lavements ; modification du régime alimentaire	Symptôme persistant avec utilisation régulière de laxatifs ou lavements ; gêne modérée dans les activités quotidiennes	Obstruction avec indication à l'évacuation manuelle à l'hôpital ; gêne importante dans les activités quotidiennes	Conséquences potentiellement mortelles ; intervention urgente indiquée	Décès

Tableau 25 : CTCAE des troubles digestifs principaux selon l'U.S. department of health and human services¹²¹ (2017)

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la délivrance de **conseils hygiéno-diététiques**¹²⁴ dans le but de limiter ces troubles (tableau 26).

	Conseils associés
Nausées et vomissements	<ul style="list-style-type: none"> - Fractionner les repas : prendre plusieurs petits repas (5-6) tout au long de la journée (toutes les 2h-3h) - Manger lentement - Favoriser les repas froids ou tièdes qui sont moins odorants - Aérer les pièces si les odeurs sont gênantes - Eviter les aliments gras et irritants : café, alcool, épices - Essayer de boire au moins 1,5L d'eau par jour, notamment des petites quantités d'eau sucrée pour pallier les pertes - Boire avant ou après les repas - Essayer de se relaxer et respirer calmement - Reprise progressive d'une alimentation habituelle lorsque les vomissements s'atténuent - Essayer ne pas se coucher dans la demi-heure suivant la prise de nourriture, si impossible privilégier la position allongée sur le côté droit pour favoriser la vidange gastrique - Eviter le tabac
Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> - S'hydrater : boire 1,5-2L d'eau par jour : eau, thés sucrés, bouillon de légumes, soda (cola), solutés de réhydratation oraux (SRO) - Eviter les irritants : café, alcool, tabac, boissons trop froides, laitage - Eviter les aliments gras et épicés - Eviter la consommation de fruits et de légumes crus, céréales, pain complet - Favoriser une alimentation pauvre en fibres : carottes, bananes, riz, féculents - Fractionner l'alimentation par plusieurs petits repas dans la journée - L'utilisation de micro-organismes anti diarrhéiques <i>saccharomyces boulardii</i> est contre indiqué chez les immunodéprimés.
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> - S'hydrater : boire 1,5-2L d'eau par jour et notamment une eau riche en magnésium (hepar ®) qui a un effet laxatif. Mais aussi à l'aide de tisane, jus de fruits, soupe - Favoriser les aliments riches en fibres : fruits, légumes, céréales, pain complet, fruits secs (noix, pruneaux, figes...), légumineuses (pois chiches, lentilles...) - Favoriser une activité physique adaptée telle que 30 minutes de marche par jour - Essayer d'aller à la selle quotidiennement au même moment

Tableau 26 : Principaux conseils hygiéno-diététiques dans la prise en charge des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la constipation

- Dans la délivrance des traitements médicamenteux co-prescrits (tableau 27)

	Médicaments co-prescrits et délivrés en ville
Nausées et vomissements	En fonction de la sévérité : les antagonistes dopaminergiques métopimazine (<i>vogalene</i> ®) ou métoclopramide (<i>primperan</i> ®), les antagonistes de la sérotonine 5HT3 odansétron (<i>zophren</i> ®) ou encore les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 substance p aprépitant (<i>emend</i> ®).
Diarrhées	Ralentisseur de transit lopéramide (<i>imodium</i> ®) ou anti sécrétoires intestinaux racécadotril (<i>tiorfan</i> ®) à favoriser devant les pansements intestinaux tels que diosmectite (<i>smecta</i> ®) qui sont à prendre à distance de l'anticancéreux (2h) pour éviter de diminuer son absorption.

Constipation	Laxatifs de lest qui modifient la consistance des selles en augmentant leur teneur en fibres psylla ®, spagulax ® ou laxatifs osmotiques qui produisent un appel d'eau dans l'intestin lactulose (duphalac ®), macrogol (forlax ®, transipeg ®), movicol ®...
---------------------	---

Tableau 27 : Principaux médicaments prescrits et délivrables dans la prise en charge des nausées, des vomissements, des diarrhées et de la constipation

1.3.5. Troubles cutanés

Les iBTK provoquent le plus souvent une xérose ou un rash cutané. Cela peut nettement altérer la qualité de vie et augmenter le risque de développement de diverses maladies de peau par altération de la barrière cutanée. La sécheresse cutanée peut toucher toutes les zones du corps mais atteint surtout les mains, les avants bras, les jambes et les pieds¹²⁵. Elle se traduit par des démangeaisons, des squames, des érythèmes et des crevasses. La peau est rugueuse. La peau sèche peut être classée en différents grades (tableau 28).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Peau sèche	Couvrant < 10%* ; pas d'érythème ou de prurit associé	Couvrant 10-30%* avec érythème ou de prurit associé ; interférence dans les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30%* associé à un érythème ou un prurit ; interférence dans les activités élémentaires de la vie quotidienne

**de la surface corporelle*

Tableau 28 : CTCAE de la peau sèche selon l'U.S. department of health and human services¹²¹ (2017)

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la délivrance de conseils adaptés :
 - Favoriser l'utilisation d'un savon doux sans alcool pour la toilette
 - Eviter les bains trop chauds, privilégier les douches
 - Sécher par tamponnement avec une serviette douce sans frotter
 - Utiliser une crème ou un baume émollient quotidiennement
 - Eviter le port de vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés et favoriser le port de vêtements en coton
 - Eviter toute utilisation de produits irritants, avec alcool et parfums
 - En cas de fissures cutanées :
 - Utiliser des émoullients plus gras, des cicatrisants ou des crèmes à base d'oxyde de zinc ou de cuivre qu'il est possible d'appliquer sous occlusion
 - Consultation chez un podologue si nécessaire
- Dans la délivrance de médicaments associés : pour des grades 2 et 3 (tableau 28), un traitement par dermocorticoïdes (bétaméthasone) et antihistaminiques desloratadine (aerius ®), cétirizine (zyrtec ®) peuvent être proposés pour réduire le prurit et calmer les démangeaisons.

Dans certains cas, une éruption cutanée type acnéiforme, aussi appelée folliculite, peut apparaître au niveau du visage et/ou sur la partie supérieure du corps (buste, dos, cuir chevelu)^{125,126,127}. Il s'agit d'une éruption papulo-pustuleuse associée à un prurit dont la sévérité est dose-dépendante et qui peut nécessiter une antibiothérapie en fonction l'étendue et de la sévérité. Le pharmacien doit orienter ces patients vers une consultation chez le médecin généraliste.

Les patients LLC sont plus à risque de cancers secondaires¹²⁸ et notamment de cancers cutanés¹²⁹. Une vigilance sur l'exposition au soleil est indispensable chez ces patients ainsi que des bons gestes :

- Utilisation d'une bonne protection solaire UVA et UVB indice SPF 50+ et en remettre régulièrement (toutes les 2H)
- Eviter les expositions directes, notamment aux périodes les plus chaudes (10h-17h)
- Favoriser une protection vestimentaire supplémentaire (chapeau, casquette, vêtements épais en coton ou un lin de couleur foncée)

1.3.6. Mucite

Effet indésirable moins fréquent des iBTK, la mucite est une inflammation de la muqueuse interne de la cavité buccale. Elle peut provoquer une rougeur, un gonflement, des aphtes. La mucite a une forte répercussion sur le quotidien avec une difficulté à s'alimenter, s'hydrater, prendre ses traitements et communiquer. Sa prévention est importante et son traitement doit être précoce. La mucite peut se présenter par différents grades (tableau 29).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucite	Asymptomatique ou symptômes légers ; pas d'indication au traitement	Douleur modérée ; pas d'interférence avec la prise orale ; modification du régime alimentaire indiqué	Douleur sévère ; interférence avec la prise par voie orale	Pronostic vital engagé ; intervention en urgence indiquée	Décès

Tableau 29 : CTCAE de la mucite selon l'U.S. department of health and human services¹²¹ (2017)

Le pharmacien d'officine intervient :

- Dans la délivrance de **conseils adaptés** :
 - Utilisation d'une brosse à dents souple avec un dentifrice adapté contenant du fluor
 - Réalisation de bains de bouche préventifs au bicarbonate de sodium et éviter ceux contenant de l'alcool et/ou du menthol
 - Utilisation de brossettes interdentaires adaptées ou de fil dentaire quotidiennement
 - Nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles
 - Consultation chez un dentiste si nécessaire
 - Eviter les aliments acides et salés : vinaigrette, épices, ananas, kiwi, pamplemousse
 - Des aliments sont plus à risque de mucite : noix, chocolat, gruyère
 - Adapter la texture des aliments si possible favoriser les aliments hachés, souples ou mixés
 - Favoriser les boissons fraîches, des plats froids ou des glaces pour apaiser la douleur
 - Eviter l'alcool et le tabac
- Dans la délivrance et la préparation de thérapeutiques associées : selon la sévérité, des préparations pour bains de bouche contenant des antifongique et/ou des corticoïdes peuvent être prescrits, également des topiques anesthésiants tels que la xylocaïne visqueuse 2% ® en gel oral. Parfois en fonction de la douleur, des sprays hydratants artisial ® ou aequasyal ®.

1.4. Entretien pharmaceutique

Depuis plusieurs années le pharmacien d'officine peut réaliser des entretiens pharmaceutiques à des patients atteints de pathologies chroniques dans le but de :

- Renforcer l'adhésion thérapeutique des patients
- Favoriser l'observance
- Agir dans la gestion des risques iatrogènes

Ces entretiens s'inscrivent dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Il est désormais possible de réaliser ces entretiens également pour les patients sous anticancéreux oraux tels que les iBTK.

L'accompagnement de ces patients permet de^{123,130} :

- Rendre le patient autonome et acteur de son traitement
- Limiter la perte de repères de ces patients
- Favoriser le suivi, le bon usage et l'observance des anticancéreux oraux
- Informer le patient et obtenir l'adhésion à son traitement
- Aider dans la gestion des traitements
- Prévenir les effets indésirables
- Assurer une suite de soins coordonnée du patient

L'entretien pharmaceutique se déroule en plusieurs étapes (figure 31), nécessite plusieurs prises de rendez-vous et une organisation au sein de l'officine.

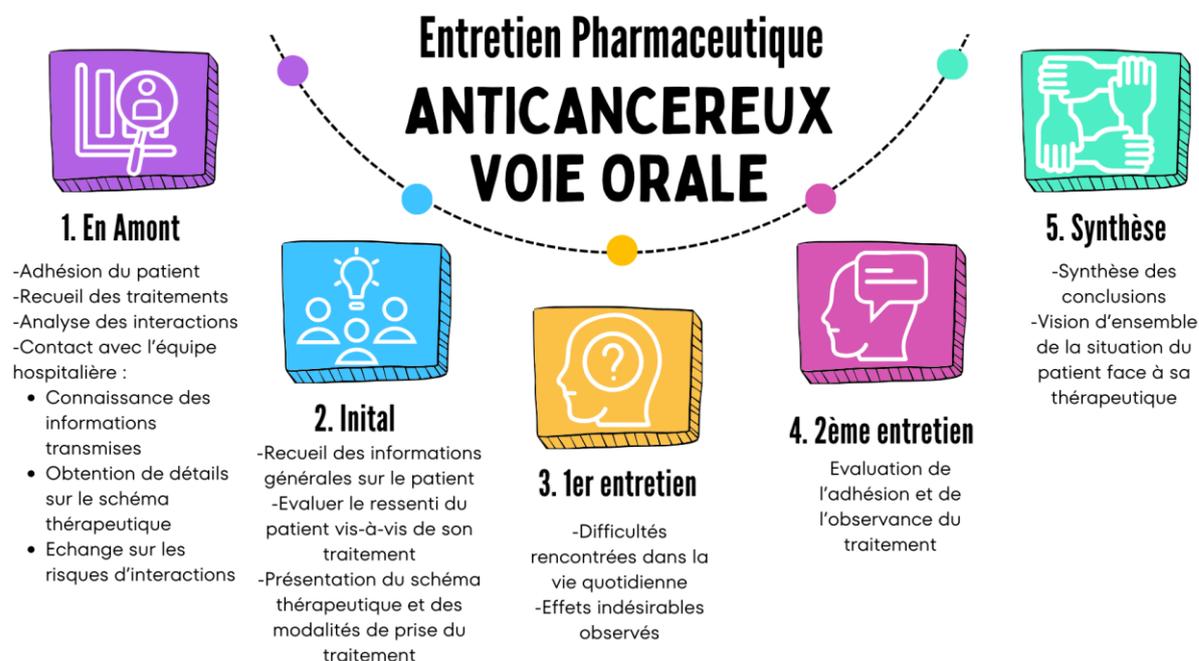


Figure 31 : Résumé schématisé du déroulé des entretiens pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale la première année, selon l'Assurance Maladie¹³⁰

Pour chaque entretien, l'Assurance Maladie a mis à disposition des documents personnalisés pour chaque molécule. *Les documents relatifs aux entretiens de l'ibrutinib se trouvent en annexes 1,2,3,4 et 5.*

Lors de ces entretiens le pharmacien a la possibilité de remettre au patient un plan de prise personnalisé avec la totalité de ses traitements, un carnet de suivi ainsi que des brochures réalisées par différentes associations sur la maladie et le traitement. En effet, il existe de nombreuses documentations mises à disposition pour aider les patients dans la compréhension de la maladie, l'observance des traitements. Différents organismes, tels que ONCO Hauts de France, OMEDIT Bretagne Normandie Pays de Loire et la société française de pharmacologie oncologique ONCOLIEN, ont réalisé des fiches destinées aux patients mais également aux professionnels de santé comme aide à la dispensation. On y retrouve majoritairement la posologie, le mode d'administration, les effets indésirables principaux, des numéros de téléphone utiles. *Des exemples de documentations se trouvent en annexes 6,7,8,9 et 10.*

Le pharmacien peut également orienter les patients et les familles vers différentes associations :

- **Vivre avec une LLC.fr** : Régulièrement mis à jour par le laboratoire Astrazeneca, on y retrouve des témoignages de patients, de professionnels de santé, des vidéos sur des exemples d'activités sportives adaptées. Des brochures téléchargeables sont à disposition telles que « vivre avec une LLC », « minimiser son impact au quotidien » mais également pour les aidants « vivre aux côtés d'une personne atteinte de LLC ».
- **Ellye (Ensemble Leucémie Lymphome Espoir)** : Association de patients et de proches qui a pour but l'information des patients atteints d'une hémopathie lymphocytaire et de leurs proches concernant la maladie, l'évolution des traitements et de la recherche. Accompagne les patients en mettant en œuvres différentes actions de soutien (travail, loisirs...). Permet également l'échange entre les patients. Dispose d'un numéro de téléphone où les patients sont écoutés et peuvent être renseignés.
- **Laurette Fugain** : Association créée par Stéphanie Fugain dont la fille Laurette est décédée d'une leucémie. L'association renseigne tous les patients atteints d'un cancer du sang sur les dons (plaquettes, plasma, moelle osseuse...) et permet l'accompagnement des patients et de leurs proches face à la maladie. Elle soutient aussi la recherche médicale.
- **Cami** : sport et cancer : association qui a pour but de développer des programmes d'activités physiques thérapeutiques et ainsi de permettre la prise en charge des patients touchés par le cancer afin de réduire les effets indésirables de leur traitement, de réduire les risques de rechute et de contribuer à améliorer leur qualité de vie et leurs chances de rémission. Ils organisent également des séances de sport à l'hôpital, en ville et pour tout public.

A la fin de ces entretiens, le pharmacien pourra, en accord avec le patient, faire un compte rendu au médecin traitant et à l'hématologue¹³⁰.

1.5. Gestion du stock à l'officine

Ces thérapies ciblées sont actuellement prises en continu jusqu'à progression de la maladie ou sont arrêtées à cause de la mauvaise tolérance des effets indésirables. Ce sont des médicaments innovants, récents dont le cout est très élevé. Le prix par boîte (1 boîte = 1 mois de traitement) est de 4750,87 euros pour chaque médicament^{106,107,108}. La gestion du stock en pharmacie est très importante pour

l'économie de l'officine¹³¹. Ces thérapies ciblées ainsi que les thérapies couteuses ne sont généralement pas gérées en stock. Ceci implique une organisation au sein de la pharmacie :

- Le patient vient une première fois, l'ordonnance est tarifée, le médicament est commandé, le dossier est transmis le même jour. Puis le patient revient une 2^{ème} fois pour chercher son traitement. C'est une méthode avantageuse car le traitement est commandé et réglé par l'assurance maladie dans un délai très court n'impactant pas la trésorerie¹³¹.
- La pharmacie garde l'ordonnance et le patient appelle dès qu'il souhaite renouveler son médicament. C'est un avantage des deux côtés puisque le patient ne se déplace qu'une seule fois et le dossier est transmis et réglé dans un délai aussi court.
- Lorsque l'ordonnance arrive au terme du renouvellement mais que le patient doit continuer, la pharmacie peut commander le traitement dans l'attente de recevoir une nouvelle ordonnance mais elle ne sera remboursée qu'après passage du patient avec sa carte vitale et sa nouvelle ordonnance. Cela peut être le cas si le patient est bien connu de la pharmacie.

La pharmacie peut également livrer le patient s'il est en incapacité de se déplacer.

1.6. La crise de la Covid-19

Le pharmacien d'officine a été beaucoup sollicité lors de cette pandémie par :

- Le dépistage et la réalisation de test antigénique,
- La prévention par délivrance de masques, de solution hydroalcoolique (SHA), et dans certaines pharmacies, dans la confection de celle-ci,
- Dans la vaccination contre la Covid-19,
- Dans la réponse aux interrogations des patients, notamment chez les patients sous thérapies ciblées présentant un risque accru d'infections, nécessitant un suivi particulier dans un contexte contagieux et de confinement.

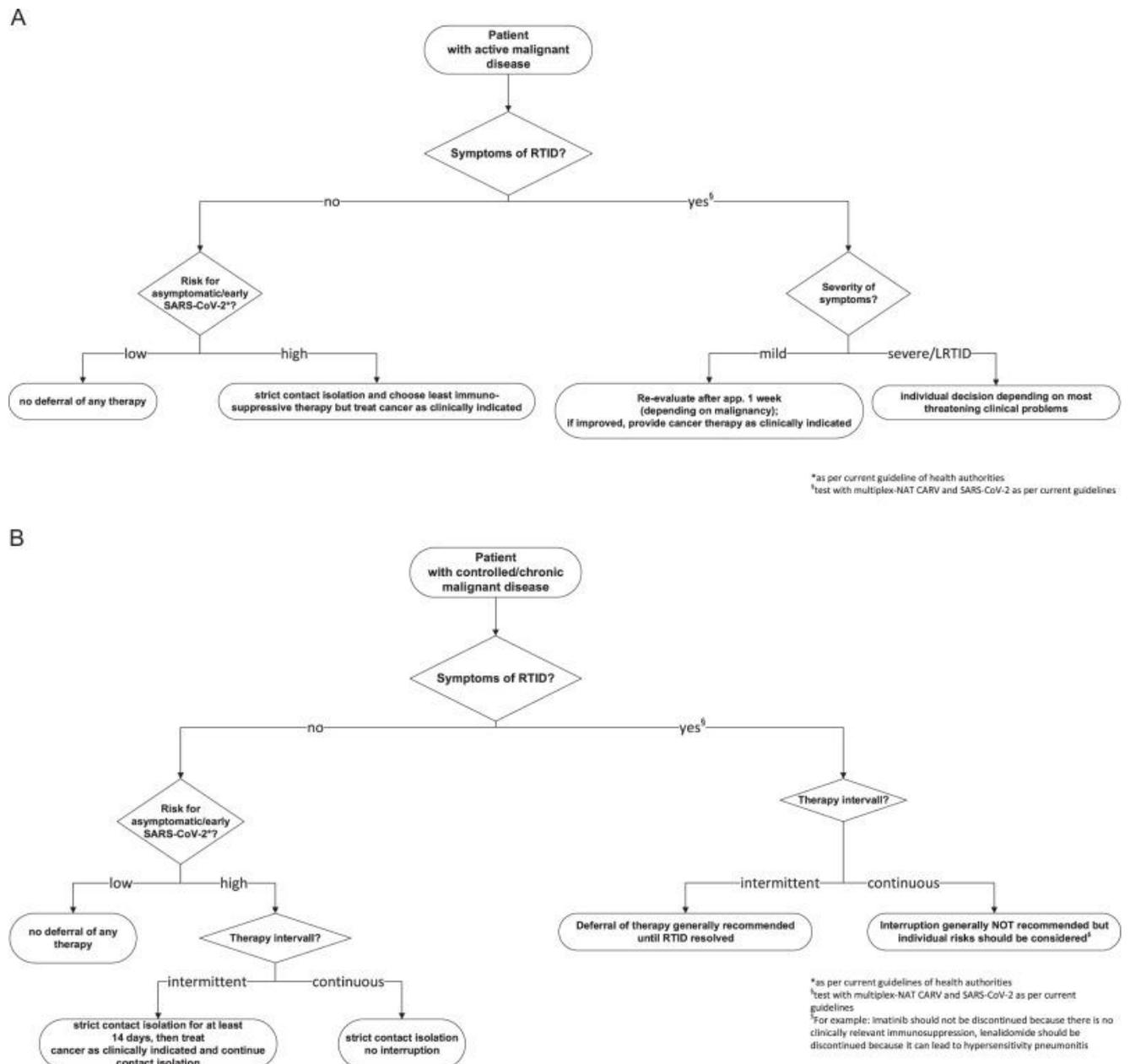
La réponse inflammatoire déclenchée par le virus de la covid-19 (SRAS-CoV-2) participe à l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6. L'IL-6 est sécrétée par les lymphocytes, les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes et participe à la régulation de nombreuses cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Or, chez les patients LLC, le système immunitaire est dérégulé¹³². Dans le cas de l'infection de la Covid-19, cette immunodéfiance :

- Peut expliquer la capacité réduite des patients LLC à éliminer le virus, le risque plus élevé de contracter l'infection, le risque plus élevé de forme grave de la COVID-19¹³³. Les taux de mortalité dans les séries de patients atteints de LLC présentant un Covid-19 symptomatique sont de 30 à 33 %¹³⁴.
- Peut, au contraire, les protéger contre les formes graves de la Covid-19 en limitant l'activation excessive de la réponse immunitaire¹³². En effet, l'inhibition de la signalisation médiée par la BTK entraîne une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, l'utilisation des iBTK est capable de réduire le besoin de ventilation mécanique, le degré des lésions pulmonaires et la mortalité des patients atteints de formes graves de Covid-19^{132,135}.

Une étude a révélé que l'ibrutinib contribuait à un séjour à l'hôpital plus court chez les patients atteints de LLC et d'une forme grave de Covid-19 par rapport à ceux traités avec d'autres médicaments ou ceux pas traités¹³². Une autre étude multicentrique

internationale rétrospective de l'Initiative européenne de recherche sur la LLC (ERIC) et du Campus CLL¹³⁴ a également décrit que les patients sous ibrutinib étaient moins susceptibles d'avoir besoin d'une hospitalisation, soulignant le rôle protecteur possible des thérapies ciblées spécifiques contre une évolution défavorable de l'infection par la Covid-19.

Il y a également eu la question d'arrêt des traitements immunosuppresseifs pour réduire le risque de mortalité chez les patients. Ce questionnement était réalisé au cas par cas par les cliniciens. Des recommandations (figure 32) ont été proposées pour aider les médecins dans la prise de décision¹³⁶.



RTID = maladie infectieuse des voies respiratoires ; LRTID = maladie infectieuse des voies respiratoires inférieures

Figure 32 : Gestion des traitements des maladies malignes dans le contexte de la Covid-19, d'après Von Lilienfeld-Toal et al¹³⁶ (2020)

De plus, les patients LLC présentent des réponses immunitaires humorales et cellulaires inadéquates à diverses infections et vaccinations. Cela peut expliquer pourquoi les patients atteints de LLC présentent une séroconversion réduite après la vaccination¹³³. Le titre total d'anticorps anti-SARS-CoV-2 augmente plus lentement chez les patients COVID+ et LLC que chez les patients non LLC¹³² et les anticorps tendent à diminuer après avoir atteint un maximum. Cela entraîne une négatification tardive des tests PCR et une durée d'hospitalisation plus longue. Au total, environ 1/3 des patients LLC ne développent pas de titre persistant d'anticorps antiviraux, lié à l'hypogammaglobulinémie¹³².

2. Le lien ville-hôpital

2.1. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030

Cette stratégie fait suite du dernier Plan Cancer 2014-2019, dont les principales actions étaient de¹²³ :

- Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital
- Adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales
- Impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie
- Définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile

À la demande de la ministre des Solidarités et de la Santé, la stratégie décennale a pour but de poursuivre la mobilisation collective instaurée autour de la lutte contre le cancer et s'articule autour de trois priorités¹³⁷ :

- Améliorer la prévention
- Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie
- Lutter contre les cancers de mauvais pronostic

Avec notamment des projets de suivi des patients en oncologie par le déploiement d'un outil de télésurveillance et d'une solution numérique pour le suivi ville-hôpital des patients en oncologie et onco-hématologie. Les Agences Régionales de Santé apportent également leur soutien au développement de programme d'éducation thérapeutique du patient.

2.2. ONCO Hauts de France

Des groupes de travail régionaux spécifiques ont été mis en place afin de faciliter le partage d'expérience notamment entre les professionnels des établissements de santé et les professionnels de ville. Les objectifs sont de mutualiser des documents qualité et de favoriser la coordination entre les acteurs par la proposition d'outils régionaux¹³⁸.

Les projets régionaux axés sur le lien ville-Hôpital sont¹³⁸ :

- La prise en charge des patients sous anticancéreux oraux à domicile avec la construction de **fiches conseils** à destination des patients et des recommandations de bonnes pratiques à destination des professionnels,

disponible sur <https://www.onco-hdf.fr/lien-ville-hopital/anticancereux-oraus-a-domicile>. *La fiche conseil sur l'ibrutinib se trouve en annexe 6, la fiche de bonne pratique destinée aux professionnels de santé se trouve en annexe 7.*

- La prise en charge des chimiothérapies dans le cadre d'une **hospitalisation à domicile** (HAD) en facilitant le partage d'expérience, notamment entre les établissements, les HAD et les professionnels de ville, dans un objectif de sécurisation du circuit du médicament lors de l'administration de chimiothérapie injectable en hématologie.
- Les moyens d'échanges via le **dossier communicant en cancérologie** (DCC) : son objectif est de fournir un système d'information régional permettant la saisie numérique des fiches de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'établir un partage sécurisé de l'information médicale entre les professionnels de santé d'hôpital et de ville, afin d'assurer une prise en charge coordonnée, continue et de qualité.

3. La coordination ville-hôpital

3.1. Infirmier de pratique avancée

La pratique avancée a un double objectif : améliorer l'accès aux soins ainsi que la qualité des parcours des patients en réduisant la charge de travail des médecins sur des pathologies ciblées¹³⁹. Ainsi la formation d'infirmier de pratique avancée (IPA) est une nouvelle forme d'exercice récente, puisque les décrets relatifs à cette pratique ont été publiés en 2018, nécessitant une formation complémentaire qui se déroule sur 2 ans¹³⁹.

Les compétences des infirmiers de pratique avancée (IPA) sont^{139,140} :

- Activités d'orientation, d'éducation, de prévention ou de dépistage
- Des actes d'évaluation et de conclusion clinique, des actes techniques et des actes de surveillance clinique et para clinique
- Des prescriptions de produits de santé non soumis à prescription médicale, des prescriptions d'examen complémentaires, des renouvellements ou adaptations de prescriptions médicales.

5 domaines d'intervention sont définis¹³⁹ :

- Les pathologies chroniques stabilisées et les polyopathologies courantes en soins primaires
- L'oncologie et l'hémo-oncologie
- La maladie rénale chronique, la dialyse, la transplantation rénale
- La psychiatrie et la santé mentale
- Les urgences

La pratique avancée est une nouvelle réponse pour accompagner l'évolution des besoins de santé de la population, notamment ceux liés aux maladies chroniques et au vieillissement¹³⁹. Aujourd'hui cette pratique est d'avantage répandue dans les centres hospitaliers.

Différents retours d'expériences ont été retranscrits :

1. En onco-hématologie au CHU d'Amiens¹⁴⁰. Le rôle de l'IPA dans la prise en charge des patients est détaillé (figure 33).

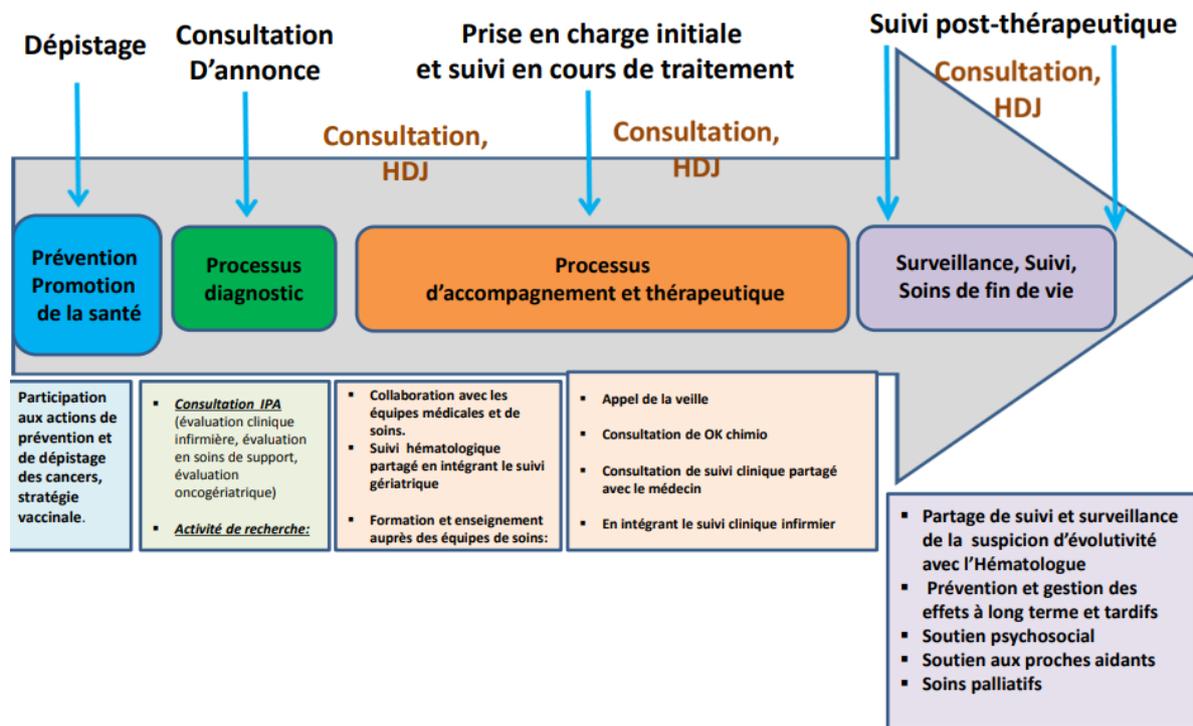


Figure 33 : Implication de l'IPA en onco-hématologie et hémato-gériatrie, d'après BONNET G¹⁴⁰

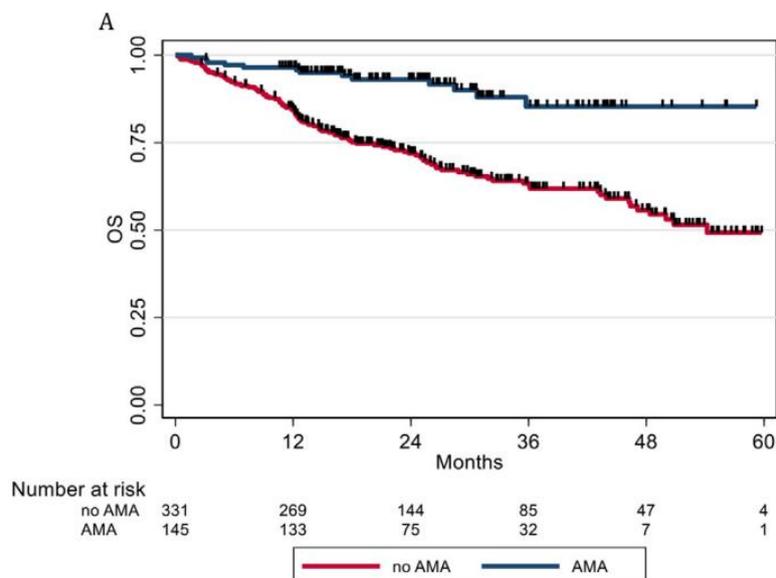
Dans ce contexte, l'IPA participe à¹⁴⁰ :

- La programmation et organisation des examens
- L'accompagnement et évaluation des besoins en soins de support
- Explications au patient du parcours de soin et de suivi
- L'accompagnement psycho-social
- L'orientation vers les soins de support oncologiques : diététiques (avec prescriptions des compléments nutritionnels oraux), demande d'avis social, onco-psychologue
- La surveillance des effets indésirables et évolution de la maladie
- Consultation de suivi et/ou téléconsultation en alternance avec l'hématologue, lien ville-hôpital dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire

2. Une **étude « vraie vie » du groupe FILO¹⁴¹**, dans laquelle un programme d'assistance médicale ambulatoire (AMA) a été créé avec des infirmières en oncologie afin de gérer de manière préventive les effets indésirables et favoriser l'observance. Une cohorte de patients naïfs de traitement (n= 25) et en rechute/réfractaire (n= 451) recevant de l'ibrutinib pendant un an a été analysée :

- 145 patients ont reçu une AMA tous les 15 jours pendant 6 mois puis mensuellement tous les mois,
- Les 331 autres patients ont été suivis uniquement par leur hématologue lors de la consultation ou par des appels téléphoniques non prévus.

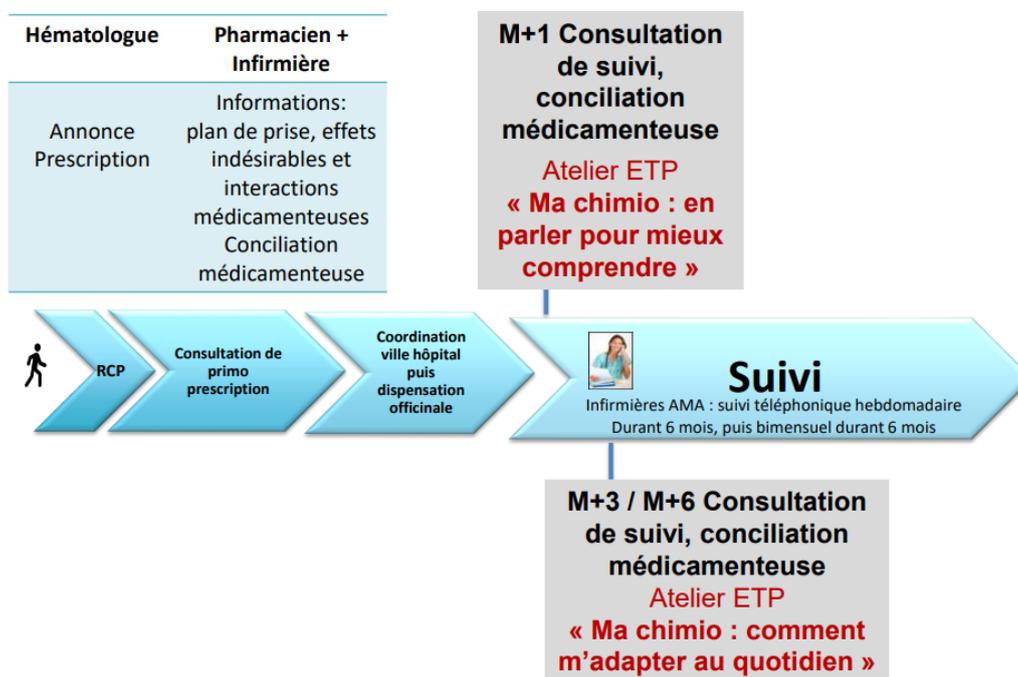
Il en résulte que l'AMA a clairement participé à augmenter la survie globale des patients (figure 34), qui peut s'expliquer par des gestions précoces des effets indésirables, permettant d'éviter des complications potentiellement mortelles.



AMA = assistance médicale ambulatoire ; OS = Survie globale

Figure 34 : Survie globale de patients sous Ibrutinib selon le protocole AMA, selon le groupe d'étude FILO¹⁴¹ (2020)

3. **Au Centre Léon Bérard à Lyon**, un programme d'AMA a été mis en place pour les patients en hématologie. Le rapport de ce programme¹⁴² sur 969 patients permet de détailler le rôle de l'AMA dans la prise en charge des patients au sein de l'établissement (figure 35) et des interventions pharmaceutiques (IP) menées par les IPA auprès des patients (figure 36).



AMA = assistance médicale ambulatoire ; ETP = éducation thérapeutique du patient ; M = mois

Figure 35 : Parcours du patient avec mise en place de l'AMA dans le service d'hématologie au centre Léon Bérard, Lyon¹⁴²

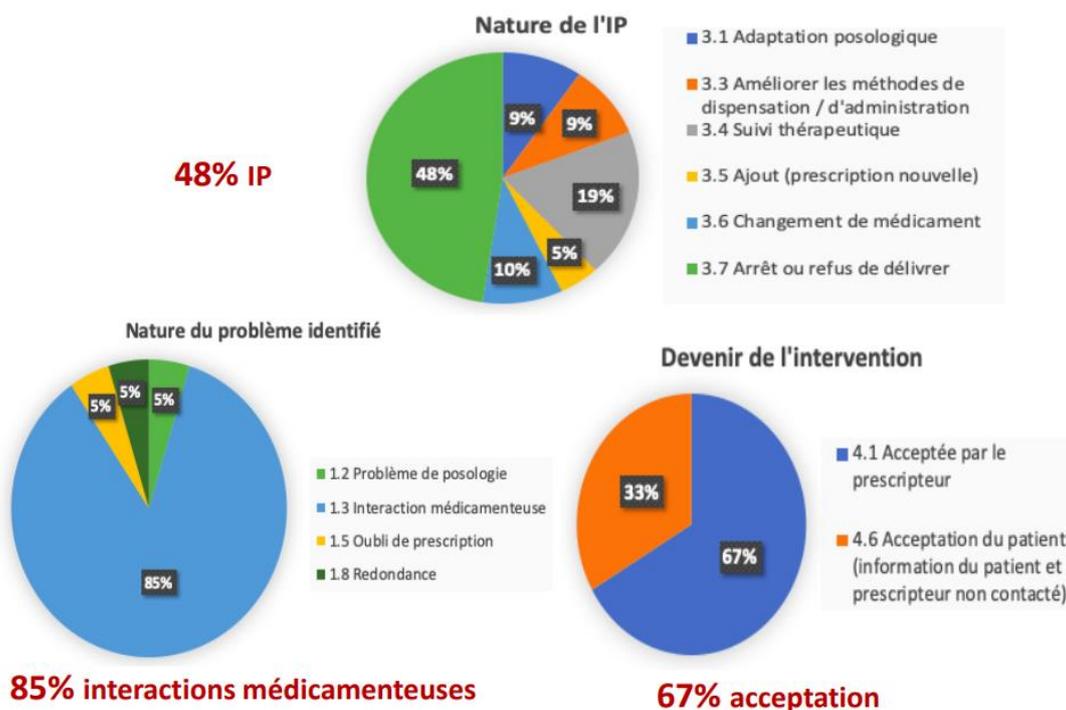


Figure 36 : Retours d'expérience des interventions pharmaceutiques réalisées dans le cadre de l'AMA au sein du service d'hématologie du centre Léon Bérard, Lyon¹⁴²

Le ressenti des patients a été également pris en compte. Ils citent les effets bénéfiques de l'AMA dans leur prise en charge au quotidien : sécurisant, personnel et confortable¹⁴².

3.2. Le dossier pharmaceutique

Le dossier pharmaceutique (DP) a été créé "afin de favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments (...)" (article L.1111-23 du code de la santé publique)¹⁴³. Il est créé automatiquement sauf si le patient s'y oppose. Il permet de nombreuses actions (figure 37) : lutter contre la iatrogénie médicamenteuse, améliorer le suivi sanitaire de la population, sécuriser et fluidifier le suivi sanitaire de la population et du médicament (ruptures de traitements) et permet notamment de faciliter le lien ville-hôpital¹⁴³.

Pour le patient :

- Accéder aux informations contenues dans le DP avec la carte vitale dans n'importe quelle pharmacie, auprès d'un médecin dans un établissement de santé ou hôpital des armées
- Demander une copie des informations médicamenteuses contenues dans le DP :
 - 12 mois pour les médicaments
 - 3 ans pour les médicaments biologiques
 - 21 ans pour les vaccins
- Il peut demander au pharmacien que certaines dispensations ne soient pas inscrites au DP
- Il peut refuser l'accès de son DP par le pharmacien ou le médecin en lui disant simplement
- Demander à tout moment de clôturer le DP

Pour les professionnels de santé :

- Les informations des médicaments dispensés sont accessibles par les pharmaciens d'officine et de PUI et les médecins des établissements de santé et des hôpitaux des armées pendant 12 mois, 21 ans pour les vaccins et 3 ans pour les médicaments biologiques
- Le DP-Patient permet de minimiser les interactions médicamenteuses et renforce le lien ville-hôpital en permettant la collaboration entre les professionnels de santé
- Le DP-Rappel permet de transmettre sur tous les logiciels officinaux des retraits de lots médicamenteux. Le pharmacien doit contrôler son stock et retirer les lots concernés et garder une trace de ces rappels au sein de l'officine.
- Le DP-Alerte permet de transmettre un message sanitaire de la même façon sur tous les postes en ville et à l'hôpital.
- Le DP-Rupture permet aux officines d'informer les laboratoires exploitants via leur logiciel qu'un médicament est en rupture d'approvisionnement. Inversement lors d'un retour d'un médicament qui était en rupture, à la réception un message peut être envoyé d'un retour en stock et le pharmacien peut indiquer la façon dont il a pu le commander (retour grossiste-répartiteur, direct laboratoire...).
- Le DP-Suivi sanitaire permet au ministère chargé de la Santé, à l'ANSM, et à Santé publique France, de disposer de données anonymes relatives aux médicaments qui sont hébergées dans le cadre du DP dans le but de réaliser des études cibles sur certains médicaments ou des problématiques épidémiologiques.

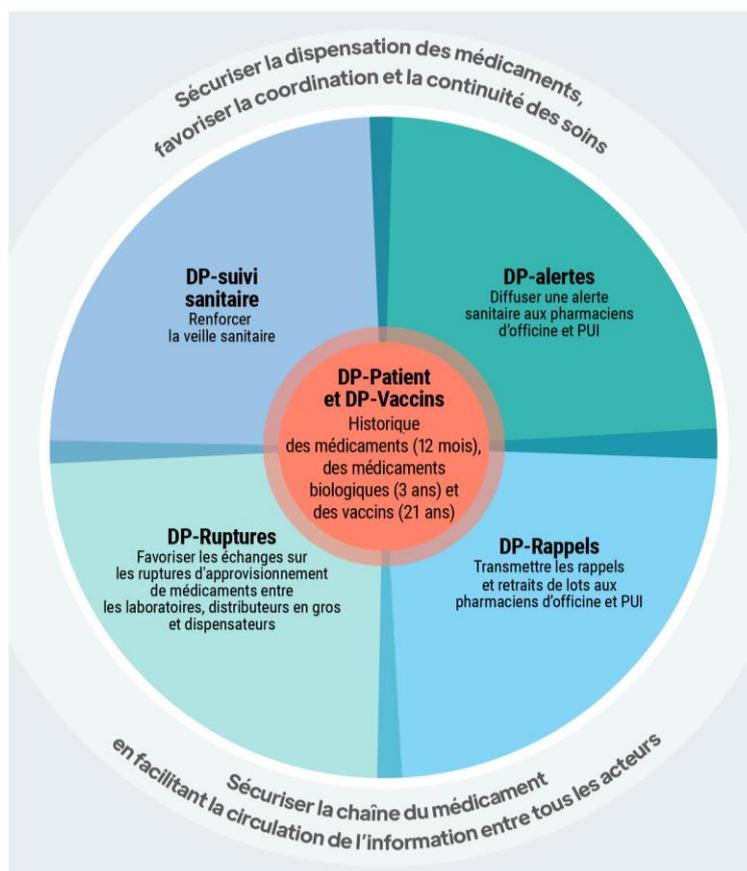


Figure 37 : Les différents services du DP¹⁴³

3.2.1. Dossier Médical partagé

Le dossier médical partagé (DMP) est un « véritable carnet de santé numérique »¹⁴¹. Constitué de 9 espaces spécifiques, il est alimenté en continu par les professionnels de santé qui peuvent le consulter en s'en servir dans leur pratique. C'est un recueil d'informations médicales essentielles du patient : pathologies, traitements médicamenteux, allergies, comptes rendus d'hospitalisation et de consultation, résultats d'examens, résultats de prise de sang, directives anticipées, remboursement des soins.

Différents bénéfiques¹⁴⁴ :

- Permet d'accéder aux informations médicales d'un patient n'importe où et à n'importe quel moment (exemple : consultation chez un nouveau praticien, hospitalisation...)
- Eviter les interactions médicamenteuses
- Favoriser le suivi des patients nécessitant des soins et un accompagnement dans le temps (personnes âgées et/ou souffrant de maladies chroniques, femmes enceintes...)
- Eviter la double prescription d'examens ou de traitements par différents professionnels.

Il permet la coordination et la collaboration entre tous les professionnels de santé, notamment grâce au volet de synthèse médicale (VSM) qui est un concentré de l'état de santé du patient rédigé par le médecin traitant. Ce VSM permet l'échange d'informations actualisées en permanence (antécédents personnels et familiaux, historique médical, principales constantes) dans le but d'informer le projet de soin autour du patient. Il est essentiel lors d'une prise en charge pluriprofessionnelle, de second recours, hospitalière ou médico-sociale¹⁴⁴. Le patient peut s'opposer à la consultation de son DMP. Toutes les actions menées dans le DMP sont tracées et visibles.

3.2.2. Mon espace santé

« Mon espace santé », mis à disposition début 2022, est un espace numérique dédié uniquement aux patients. Il est créé automatiquement sauf si le patient s'y oppose¹⁴⁵. Son but est de rendre le patient acteur de sa santé et d'améliorer le suivi à travers différents échanges (figure 38).

Il permet de :

- Constituer son dossier médical : renseignement des traitements, allergies, antécédents familiaux...
- Alimenter son profil en documents : ordonnances, résultats de prise de sang, comptes rendus d'imagerie...
- Echanger avec les professionnels de santé via la messagerie sécurisée en toute confidentialité : cet échange est démarré par le professionnel de santé qui peut l'arrêter à tout moment (le patient de lui-même ne peut pas lui écrire).
- Mon espace santé dispose d'un catalogue de services qui permet de trouver des services de qualité dédiés à la santé, au bien-être, au médico-social et au social (exemples : site internet ou application pour prendre des rendez-vous médicaux, mesures quotidiennes de la tension, du poids...)

- Consulter son DMP qui est intégré dans l'espace santé qui est visible par le patient et inversement les documents mis à disposition dans l'espace santé sont visibles par les professionnels qui y ont accès
- Prochainement la mise à disposition d'un agenda médical pour centraliser tous les rendez-vous médicaux et d'y trouver un historique.

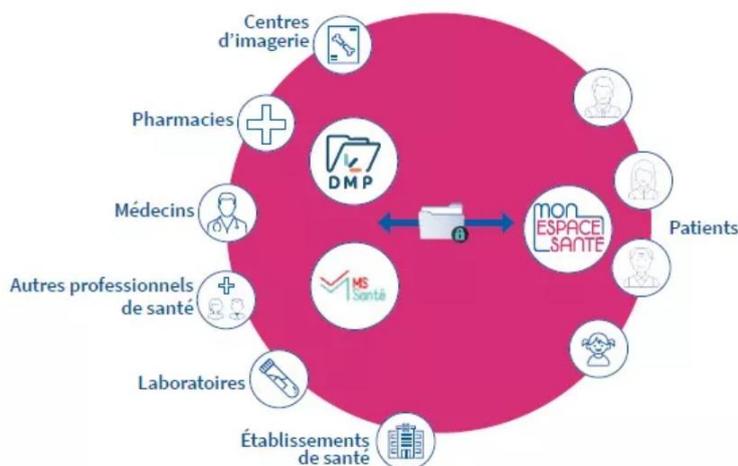


Figure 38 : Schématisation des échanges de mon espace santé et du DMP entre patients et professionnels¹⁴⁵

4. En pratique

Afin de mieux comprendre les liens entre la ville et l'hôpital, la place et le rôle des différents professionnels, je me suis entretenue avec des pharmaciens hospitaliers de la région ainsi que des délégués médicaux de laboratoires pharmaceutiques commercialisant les iBTK dans le but de connaître le circuit d'un patient LLC après une prescription d'iBTK en pratique.

4.1. Circuit hospitalier

4.1.1. Centre Hospitalier de Dunkerque

Au Centre Hospitalier de Dunkerque, l'instauration d'un iBTK est souvent du traitement de 1^{ère} ligne et il s'agit majoritairement de l'Ibrutinib dans la LLC.

Les pharmaciens cliniciens sont informés en amont lors de l'instauration d'un traitement par iBTK. Ils réalisent alors une conciliation médicamenteuse à ce moment-là : après avoir eu l'accord du patient, ils appellent la pharmacie de ville du patient pour connaître le traitement et vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses. Ils demandent au pharmacien si le patient connaît bien son traitement, s'il le gère lui-même ou si c'est par un aidant ou une infirmière, afin d'identifier si le patient est impliqué dans sa prise en charge ou s'il faut contacter une tierce personne. L'appel à la pharmacie permet également de récupérer des informations sur des automédications non déclarées par le patient et la prise éventuelle d'antibiotiques. A ce moment, la pharmacie de ville est prévenue de l'instauration de l'iBTK et du prochain rendez-vous du patient en consultation à l'hôpital.

Par la suite l'entretien avec le patient est réalisé le jour de la consultation avec l'hématologue. Si ce n'est pas possible, soit un second rendez-vous est fixé avec la

pharmacienne clinicienne, soit c'est réalisé par téléphone. Durant celui-ci sont abordés : les informations sur le traitement, les modalités de prise, les conseils surtout pour les risques hémorragiques et les interactions avec les CYP. Des fiches d'informations patients (figure 39) et de médicament (figure 40) sont remises au patient. A l'issu de l'entretien, un compte rendu courrier est envoyé au médecin traitant et à l'officine. Dans ce compte rendu est repris les explications fournies au patient, les questions que le patient a pu avoir et les réponses apportées. A ce compte rendu est joint une fiche d'information professionnelle. Il n'y a pas d'entretien de suivi systématique mais les pharmaciens hospitaliers restent à disposition si besoin par téléphone. Ils sont surtout re contactés par appel par les patients pour des questions d'interactions médicamenteuses notamment avec la phytothérapie.



CHD Médicament
Centre Hospitalier
Dunkerque DCI / Nom de marque



PRESENTATION : Je prends Ce médicament est disponible dans ma pharmacie de ville. Il existe sous forme de gélules de mg ou de comprimés dosés à

POSOLOGIE : Elle est adaptée à mes besoins.
..... mg soit en une prise par jour soit gélules en une prise.

En quoi ce médicament m'aide-t-il ?

Ce médicament anticancéreux est prescrit par mon hématologue pour la prise en charge de ma leucémie lymphoïde chronique, ma macroglobulinémie de Waldenström ou de mon lymphome du manteau. Il s'agit d'une thérapie ciblée qui bloque spécifiquement la multiplication des cellules cancéreuses mais n'affecte pas les cellules saines. Il réduit donc le nombre de globules blancs anormaux dans mon sang et ma moelle osseuse.

Comment et quand prendre ce médicament ?

- Je dois avaler les gélules ou les comprimés entiers (ni ouvertes, ni écrasés) avec un grand verre d'eau au même moment chaque jour.
- Si j'ai des difficultés à avaler mes gélules, j'en parle à mon pharmacien.
- Je me lave les mains avant et après chaque manipulation.
- S'il me reste des gélules non utilisées, je les ramène à mon pharmacien.
- Je ne laisse pas mon traitement à la portée des enfants et j'évite que ma famille touche les gélules.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis de mon médecin.

En cas d'oubli de dose, celle-ci peut être prise le jour même dès que possible, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Ne pas prendre de comprimés/gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Comment prévenir les effets indésirables et que faire ?

Je ne suis pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que je n'en éprouve aucun. Les connaître et les signaler me permet de les anticiper ou de les traiter de façon mieux adaptée.

PREVENTION

Diminution du nombre de plaquettes ± signes de saignement

J'utilise une brosse à dents souple. J'évite les médicaments qui favorisent les saignements : aspirine, anti-inflammatoires. Avant une chirurgie ou un soin dentaire, je prévois le professionnel de santé de mon traitement par

En cas de signes de saignement (hématome sous la peau, sang dans les urines, saignement du nez...) : je contacte mon médecin.

Comment je peux aider l'action de mon médicament ?

Réactions avec d'autres médicaments et plantes

- Certains médicaments, plantes ou tisanes peuvent diminuer l'efficacité de Je n'oublie pas d'informer mon médecin et mon pharmacien de tous les traitements que je prends temporairement ou régulièrement, même ceux vendus sans ordonnance ou à base de plantes.
- J'évite l'automédication, je demande conseil.
- Ne pas prendre de millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...), éviter les compléments alimentaires à base de vitamine E et d'huile de poisson.

Alimentation

Le pamplemousse (jus, pulpe), la grenade, la carambole et l'orange amère (jus, pulpe) doit être évités pendant votre traitement → Attention aux jus multifruits qui peuvent aussi en contenir. Bien lire les étiquettes !

Hygiène de vie

Je bois 2 L d'eau par jour.
Je contrôle mon poids régulièrement.
J'évite l'exposition au soleil.
Je continue à pratiquer une activité physique.

Je dois savoir...

Il existe un risque de malformation pour un enfant à naître : je dois avoir une contraception efficace pendant toute la durée du traitement. Je ne dois pas allaiter. Je contacte rapidement mon médecin en cas de :

Figure 39 : Exemple d'une fiche information patient délivrée par le CH de Dunkerque



CHD Médicament
Centre Hospitalier
Dunkerque DCI / Nom de marque



PRESENTATION : comprimés mg ou gélule mg.
Agent antinéoplasique, thérapie ciblée orale, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B. Le traitement inhibe efficacement la prolifération et la survie in vivo des cellules B malignes, ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat in vitro.

INDICATIONS ET POSOLOGIES :

- lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire : mg, 1 j/j
- LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée : mg 1 j/j
- macroglobulinémie de Waldenström : mg 1 j/j

..... doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.
Les gélules/comprimés doivent être pris avec un verre d'eau, approximativement au même moment chaque jour, entières (ni ouvertes, ni machées).

Conditions de prescription et de délivrance

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Il est disponible en ville.

Patients à risque et surveillance

- Surveillance** : NFS, plaquettes mensuelle, bilan hépatique et rénal, hémostasie, ECG
- Surveillance de tout signe de fièvre, neutropénie et d'infections ; surveillance cutanée et neurologique
- Surveillance tout signe clinique de fibrillation auriculaire et de pneumopathie interstitielle
- Surveillance renforcée** des patients à risque hémorragique, de troubles du rythme, d'insuffisance rénale, d'infections, de cancer, à risque d'avoir une diminution supplémentaire de la durée du QTc ou en cas de masse tumorale importante (risque de syndrome de lyse tumorale)
- Insuffisance rénale** : en l'absence d'étude clinique spécifique, l'administration en cas d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 mL/min) ne doit se faire que si le bénéfice est supérieur au risque, et le patient doit être surveillé étroitement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'IR légère ou modérée.
- Insuffisance hépatique** :
 - Posologie recommandée en cas d'IH légère = mg/j
 - Posologie recommandée en cas d'IH modérée = mg/j
 - Administration non recommandée en cas d'IH sévère
- Signes ADR** : pas d'ajustement
- Dépistage de l'hépatite B** avant l'introduction du traitement et traitement si nécessaire (risque de réactivation sous traitement)
- Chirurgie** : devra être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement
- Une **hyperlymphocytose** isolée en début de traitement n'est pas un signe de progression mais plutôt d'activité du médicament

Conseils pratiques/recommandations à donner aux patients

EFFET INDESIRABLE

Fatigue

PREVENTION

A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices physiques

QUE FAIRE ?

Prudence en cas de conduite de véhicule. Rechercher anémie

Interactions

Certains médicaments ou plantes peuvent diminuer l'efficacité de notamment les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4.

- La solubilité agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4/5. Proscrire l'automédication.
- étant dépendante du pH, il existe un risque théorique que les médicaments augmentant le pH gastrique (par exemple, les IPP) puissent diminuer l'exposition à et d'anticoagulants ou antiagrégant plaquettaire augmente le risque de saignement majeur. Son utilisation doit se faire avec précaution dans ce contexte.
- Alimentation/phytothérapie** : ne pas prendre de pamplemousse, de grenade, de carambole, d'orange amère et attention aux multifruits qui en contiennent (lire les étiquettes). Eviter les compléments alimentaires à base d'huile de poisson, de graines de lin ou de vitamine E (augmentation du risque hémorragique). Liste non exhaustive.

Figure 40 : Exemple d'une fiche médicament délivrée par le CH de Dunkerque

Aujourd'hui, les pharmaciens cliniciens essayent de prêter plus d'attention sur la part psychologique des patients mais ce n'était pas forcément le cas avant. Dans

tous les cas ils ressentent que les patients sont satisfaits d'avoir eu les explications du traitement à l'initiation.

A Dunkerque va avoir lieu une réunion avec des pharmaciens officinaux du territoire pour parler de la continuité de la prise en charge en général. Après être rentrés contact avec 5 pharmacies alentour, aucune ne réalisaient d'entretiens pharmaceutiques en oncologie. Etaient réalisés des entretiens sur les anticoagulants, les traitements asthmatiques et des bilans de médication. Sur les 5, une pharmacienne avait ajouté qu'elle ne se sentait pas à l'aise de réaliser ceux en oncologie. Ces pharmaciens de ville avaient aussi avancé que sur l'aspect de la continuité des informations, ils souhaiteraient savoir ce qu'il est délivré en rétrocession afin d'analyser toutes les interactions, car sinon ils n'en ont jamais connaissance. A Dunkerque, au début des rétrocessions le dossier pharmaceutique était alimenté mais ce n'est plus le cas aujourd'hui, par manque de temps.

4.1.2. Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Au Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU), un nouveau dispositif vient d'être créé consistant en des hôpitaux de jours interprofessionnels. Il est composé selon les besoins du patient et est constitué d'au moins 3 professionnels hématologue +/- pharmacien +/- infirmier +/- kiné ou diététicien ou psychologue. A l'initiation, les patients sont vus en consultation tripartite avec l'hématologue, un pharmacien et un infirmier en hôpital de jour le vendredi à 14h au CHRU de Lille. Le pharmacien prend contact avec le pharmacien d'officine référent du patient pour la conciliation médicamenteuse et pour discuter du traitement si besoin avec lui. Il n'y a pas d'évaluation formalisée du ressenti des patients.

Une IPA sera dédiée aux patients sous chimiothérapie par voie orale au sein de CHU. Elle pourra les contacter afin de renforcer le suivi, connaître les potentiels effets indésirables. Elle est actuellement en cours de formation.

4.1.3. Centre Hospitalier de Valenciennes

- Les hématologues envoient le compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans lequel est indiqué la thérapie orale prescrite directement aux pharmaciens hospitaliers, ou alors ce compte rendu de RCP est envoyé à l'infirmière coordinatrice qui prévient les pharmaciens hospitaliers du patient à voir en conciliation.

Pour l'instant la consultation avec l'infirmière coordinatrice n'est pas encore valorisée, c'est le pharmacien qui gère encore tout le circuit.

- Le pharmacien voit le patient et réalise la conciliation médicamenteuse. Il appelle le pharmacien d'officine pour confirmer les traitements et connaître les éventuelles automédications. En même temps, il prévient de la mise en route d'un traitement par thérapie ciblée.
- Lors de l'analyse pharmaceutique, sont vérifiées les interactions médicamenteuses, notamment avec la phytothérapie et l'aromathérapie. Puis le patient est revu, un plan de prise est donné et il y a un rappel sur les effets indésirables principaux.

- Puis, un courrier est rédigé dans lequel sont indiqués : la gestion du traitement, les traitements du patient, les traitements introduits, l'analyse pharmaceutique réalisée, les principaux effets indésirables et leurs modalités de gestion. Ce courrier est envoyé par mail au pharmacien d'officine et au médecin traitant, ainsi que le plan de prise du patient et le lien ONCOLIEN relatif à la thérapie orale. Si le patient a une infirmière à domicile, elle le reçoit aussi. Les pharmaciens hospitaliers souhaiteraient d'avantage avoir accès à une messagerie sécurisée.
- Les patients sont revus ou appelés 15 jours ou 1 mois après en fonction de leur fragilité.
- Certains pharmaciens officinaux appellent pour des informations complémentaires, surtout pour des interactions médicamenteuses.
- Les prescriptions sont majoritairement de l'Ibrutinib, du Vénétoclax, bientôt le Zanubrutinib.
- En oncologie, tout ce circuit est mieux développé. Il y a eu moins d'oncologues, donc une réorganisation interne. Cela a permis aux infirmières de garder leur poste et de gérer les thérapies orales. De plus, ils ont un formulaire *patient reported outcom* où les patients indiquent leurs effets indésirables ainsi les infirmières peuvent cibler les problématiques et les gérer plus rapidement.
- En hématologie, les effets indésirables courants sont gérés par les infirmières coordinatrices pour le reste soit elles échangent avec l'hématologue, soit elles transfèrent l'appel au pharmacien hospitalier.

Le CH de Valenciennes cherche à mettre en place également les consultations tripartites avec un infirmier de pratique avancée et le valoriser en hôpital de jour. Les pharmaciens hospitaliers souhaiteraient également un Enseignement Post Universitaire (EPU), une vraie formation auprès des pharmaciens d'officine avec une vraie rencontre mais il est difficile de le mettre en place en pratique.

4.2. Circuit industriel

4.2.1. Janssen

Le laboratoire Janssen est titulaire de l'AMM de l'Imbruvica® (Ibrutinib) depuis 2014 dans la LLC. Ce recul de 10 ans est un avantage dans la thérapeutique. Sur les effets indésirables cardiaques, engendrés dans les 6 premiers mois de prise, leurs recommandations sont les suivantes :

- Consultation d'un cardiologue dans les 3 mois avant l'instauration du traitement par iBTK puis 3 consultations dans l'année
- Si le patient présente une fibrillation auriculaire (FA), cela ne conduit pas forcément à l'arrêt de traitement : le cardiologue peut décider de diminuer la dose. L'avantage de l'Ibrutinib est qu'il existe en plusieurs dosages. La dose peut être réduite à 280mg par jour, au lieu de 420mg.
- Dans la prise en charge de la FA un traitement par Eliquis® 2,5mg matin et soir et un traitement par bêta bloquants sont souvent instaurés parallèlement à l'Ibrutinib. Dès que la tension du patient sera dans les normes, le patient pourra être remis sous 420mg.
- La FA est asymptomatique chez 62% des patients, d'après les chiffres du laboratoire Janssen : il est conseillé aux hématologues de prendre le pouls des patients à chaque consultation.

Le laboratoire Janssen a un cardiologue référent au Centre Hospitalier de Marseille que chaque professionnel de santé peut contacter et obtenir une réponse sous 3 jours. Il n'y a pas de cardiologue référent pour les toxicités cardiaques sous iBTK dans chaque centre hospitalier.

En collaboration avec l'association Ellye, des professeurs et des hématologues le site www.monsuiviLLC.fr a été mis au point afin de préparer en amont, la consultation avec l'hématologue. Il s'agit de répondre à un formulaire comportant 15 questions dont le but est de rendre les échanges entre le patient et le médecin plus fluides et plus qualitatifs. Lorsque le patient fini de répondre, une synthèse est éditée et celle-ci dispose d'un numéro unique à 8 chiffres. L'hématologue peut alors se rendre sur le site, rentrer ces 8 chiffres et obtenir directement cette synthèse. Il pourra ainsi cibler les besoins du patient et orienter la discussion. C'est un gain de temps. Cependant, ce n'est pas encore banalisé en routine car c'est long à mettre en place, les patients ne sont pas forcément au courant. Le laboratoire essaye de mettre à disposition des bornes dans les établissements de santé pour que les patients puissent répondre à ce formulaire, mais cela nécessite des démarches administratives longues (accord du directeur de l'établissement...). Leur rôle est aussi d'identifier les besoins dans chaque établissement. Ils ont également réalisé plusieurs réunions virtuelles destinées aux professionnels de santé sur les intolérances cardiaques sous iBTK.

L'Ibrutinib a reçu l'AMM en aout 2023 pour le traitement de la LLC en durée fixe, et le remboursement a été accordé en durée fixe en ce début d'année 2024. Ainsi cette durée a été fixée à **15 mois** : 3 mois d'Ibrutinib seul puis 12 mois en association au Vénétoclax. Dans l'étude GLOW¹⁴⁶, étude randomisée et multicentrique de phase 3 réalisée dans 67 centres hospitaliers répartis dans 14 pays comprenant 211 patients, 75% des patients traités par l'association en durée fixe étaient en vie et sans progression à 3,5 ans. Cette évolution du schéma thérapeutique impliquera de mettre à jour les recommandations de traitement.

4.2.2. AstraZeneca

Le laboratoire AstraZeneca est titulaire de l'AMM de Calquence® (Acalabrutinib), disponible depuis 1 an en ville. Le laboratoire met à disposition pour les **professionnels de santé à l'hôpital** des book LLC et des flyers, des carnets de suivi, un accès à l'application de suivi via des QR code, des fiches informatives sur les effets indésirables et les symptômes de maladie, afin que cela puisse être transmis aux patients en consultation. **Pour les patients**, AstraZeneca a mis en ligne le site vivreavecuneLLC.fr qui est une source de supports pour les patients et leurs aidants avec la mise à disposition de nombreux témoignages de patients et de professionnels de santé, des livrets informatifs sur la maladie et sur les effets indésirables. On y trouve également des vidéos explicatives avec des conseils sur la pratique d'activité physique adaptée par exemple. Il est aussi possible de rentrer en contact avec d'autres patient. Il existe également une page Facebook "Vivre avec une Leucémie Lymphoïde Chronique – LLC". Enfin, **pour les pharmaciens d'officine** il y a la possibilité de formation à la demande par un délégué médical par téléphone ou directement au comptoir, avec la remise d'une revue explicative de la molécule et de la maladie. Aussi, le laboratoire communique à l'aide de mails et au travers des logiciels des officines. Par exemple, lorsqu'il y a eu le passage de la gélule au comprimé, une alerte s'est affichée sur tous les écrans afin que l'équipe officinale puisse transmettre l'information auprès des patients.

CONCLUSION

Les perspectives des patients LLC se sont considérablement améliorées au cours des dernières années grâce à l'approfondissement des connaissances sur la physiopathologie de la LLC et en particulier la signalisation médiée par le BCR. La mise sur le marché de nouvelles thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase, a permis l'accès à des thérapies par voie orale. Ainsi, les patients auparavant traités à l'hôpital le sont désormais en ville, ce qui implique une nouvelle organisation avec l'émergence de nouveaux dispositifs comme l'assistance médicale ambulatoire, ainsi que de nouvelles formations, comme le sont devenues les infirmières en pratique avancée.

Le pharmacien officinal est le professionnel de santé accessible et disponible que l'on vient voir plus facilement que le médecin traitant ou l'hématologue. C'est un métier en constante évolution. Son rôle et sa place ont été renforcés par l'arrivée et la dispensation de ces nouvelles thérapies par voie orale en ville avec une prise en charge globale des patients oncologiques. La LLC est une maladie incurable, chronique, qui s'ajoute à des patients souvent déjà atteints de maladies chroniques qu'il faut alors prendre en compte.

Cependant, cette nouvelle responsabilité nécessite de la part du pharmacien des connaissances précises sur la LLC et sa prise en charge en constante évolution, ce qui représente une minorité de patient au sein des officines. Cela peut provoquer une perte de confiance tant du côté du patient que du pharmacien qui peut parfois se sentir moins confiant sur la réalisation des entretiens pharmaceutiques pour les chimiothérapies par voie orale. Ce déséquilibre doit être contrebalancé par le lien avec les professionnels de santé hospitaliers, d'où l'importance capitale de ce lien ville-hôpital.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Bulletin adhésion entretien pharmaceutique – Ibrutinib – Assurance Maladie





Traitement par anticancéreux par voie orale
DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN
Bulletin d'adhésion
et de désignation du pharmacien

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients sous traitement par anticancéreux par voie orale

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement* :

* En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de confiance.



OUI
 NON

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et preme contact autant que de besoin avec lui :

Nom du médecin traitant :

Nom du médecin prescripteur si différent :

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher le case)

Signature de l'adhérent

.....

Signature et cachet de la pharmacie

.....

La mise en oeuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

ANNEXE 2 : Entretien initial – Ibrutinib – Assurance Maladie



**PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX
PAR VOIE ORALE
ENTRETIEN INITIAL**




Objectifs de l'entretien :

- Recueillir les informations générales sur le patient.
- Connaître son ressenti par rapport à son traitement.
- Lui présenter le schéma et les règles de prise.

DATE DE L'ENTRETIEN _____

NOM/PRENOM DU PHARMACIEN _____

Il est important d'évoquer avec le patient dès l'entretien initial le schéma thérapeutique, les règles de prise de ces traitements et la conduite à tenir en cas d'oubli, notamment en cas d'initiation de traitement.

Il est nécessaire d'avoir une approche et un discours adaptés au patient, à sa connaissance de sa maladie, son acceptation...

NOM _____

PRÉNOM _____

ÂGE _____ **POIDS/TAILLE (IMC)** _____

N° DE SÉCURITÉ SOCIALE _____

RÉGIME D'AFFILIATION _____

ADRESSE _____

NOM DU OU DES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX ORAUX PRESCRITS _____

AUTRES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX AU LONG COURS _____






IBRUTINIB

Imbruvica®



Consultez les fiches INCa
Cliquez ici pour visualiser.





AUTRES MÉDICAMENTS/PRODUITS CONSOMMÉS PAR LE PATIENT

Empty text input field

HABITUDES DE VIE (ALIMENTATION, ALCOOL, TABAC, ACTIVITÉ PHYSIQUE, SPORT DE CONTACT, ACTIVITÉ MANUELLE, DÉPLACEMENT, VOYAGE...)

Empty text input field

ALLERGIES ET INTOLÉRANCES

IDENTIFICATION DES SITUATIONS NÉCESSITANT ASSISTANCE (DIFFICULTÉS MOTRICES, COGNITIVES, SENSORIELLES, SOCIALES)

Empty text input field

COORDONNÉES DU MÉDECIN TRAITANT ET DU SERVICE D'ONCOLOGIE

Empty text input field

INFORMATION REÇUE CONCERNANT L'OFFRE DE SOIN : SUPPORTS ÉVENTUELS,

DISPOSITIF D'ANNONCE DE LA MALADIE, ÉCHANGES AVEC UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ, RÉSEAU RÉGIONAL OU TERRITORIAL DE CANCÉROLOGIE, ÉTABLISSEMENT RÉALISANT LES SOINS...

Empty text input field



APPROPRIATION DU TRAITEMENT PAR ANTICANCÉREUX ORAL ET OBSERVANCE

COMMENT PERCEVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?
(CONNAISSANCE DU TRAITEMENT, COMPRÉHENSION...)

Empty text input field

QUEL EST VOTRE RESENTI PAR RAPPORT À SA VOIE D'ADMINISTRATION (CERTAINS PATIENTS SE SENTENT ISOLÉS VOIRE MÊME ABANDONNÉS CAR L'ENCADREMENT N'EST PAS LE MÊME QUE DANS LE CADRE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE PAR VOIE INTRAVEINEUSE) ?

Empty text input field

VOTRE MÉDECIN TRAITANT EST-IL INFORMÉ QUE VOUS ÊTES SOUS ANTICANCÉREUX ORAL ?

OUI NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE (L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DÉPEND EN GRANDE PARTIE DE LA CAPACITÉ DU PATIENT À BIEN LE SUIVRE) ?

OUI NON

CONNAISSEZ-VOUS L'IMPORTANCE DE LA SURVEILLANCE DE CES TRAITEMENTS ?

OUI NON

Le pharmacien doit rappeler au patient que l'automédication n'est pas recommandée du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le pharmacien informe également le patient sur les contre-indications, qu'elles soient alimentaires, vaccinales ou médicamenteuses. La connaissance des habitudes alimentaires du patient et de ses comportements de santé (caractéristiques de son régime alimentaire, utilisation de compléments alimentaires, aromathérapie, prise de médicaments dispensés sans ordonnance, etc.) aidera également le pharmacien à prodiguer un conseil adapté.



BON À SAVOIR

Consultez la fiche INCa correspondant à l'anticancéreux oral, quand elle existe
Cliquez ici pour en savoir plus





MODALITÉS D'ADMINISTRATION

→ Le schéma thérapeutique est dépendant de chaque traitement et de chaque patient. Le pharmacien remettra au patient un plan de posologie avec si nécessaire l'indication des différents cycles, les moments de prise, les arrêts de traitements. Il contactera le service d'oncologie (prescripteur) pour obtenir des précisions sur le/les traitements et les schémas thérapeutiques.

La posologie recommandée pour le traitement du Lymphome à cellules du manteau est de 560 mg (quatre gélules) une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. La posologie recommandée pour le traitement de la Leucémie lymphoïde chronique, soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour.

La posologie recommandée pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. Lors de l'administration d'IMBRUVICA® en association avec des traitements anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA® avant le rituximab ou l'obinutuzumab lorsqu'ils sont administrés le même jour.

→ Les règles de prise et de conservation

Rappeler qu'il est important de ne pas ouvrir les gélules, de ne pas écraser, mâcher, sucer ou couper les comprimés et de toujours se laver les mains après avoir touché ces médicaments. Il faut conserver ces traitements dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants.

De plus, il est préférable de ne pas les mettre dans un pilulier notamment avec d'autres médicaments mais de les garder dans leur emballage d'origine.

Ibrutinib doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées.

→ La conduite à tenir en cas d'oubli ou de surdosage des médicaments

La conduite à tenir en cas d'oubli est dépendante de chaque molécule.

Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Avant de conclure cet entretien, il est important de rappeler au patient que les traitements anticancéreux oraux sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et qu'il est important de contacter son pharmacien ou son médecin dès leur survenue.

Par ailleurs, la survenue précoce d'effets indésirables doit conduire le pharmacien à une prise de rendez-vous anticipée pour le deuxième entretien. Le pharmacien sensibilise le patient à l'auto-surveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.



MODALITÉS D'ADMINISTRATION

CONNaissez-vous le schéma de prise de votre traitement ?

OUI NON

Connaissez-vous les règles de prise de votre médicament ?

OUI NON

Connaissez-vous la conduite à tenir en cas d'oubli ?

OUI NON

Le patient a-t-il des questions ?

OUI NON

Si oui, lesquelles ?



EFFETS INDÉSIRABLES

L'INCa a publié une collection de recommandations et de fiches médicaments sur la prévention, le suivi et la gestion des effets indésirables de certains médicaments anticancéreux. Elles sont destinées aux professionnels de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens d'officine...) et sont disponibles en suivant le lien suivant :

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

En l'absence de fiches médicaments INCa, il est nécessaire de se référer au RCP d'ANIM des médicaments afin d'identifier les EI mais également les éventuelles préconisations en cas d'apparition d'un EI.

En cas de survenue d'effets indésirables, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV) de compétence géographique. Il est important de rappeler au patient qu'il doit signaler au pharmacien ainsi qu'à son médecin la survenue d'effets indésirables. Le risque de survenue d'effets indésirables augmente le risque de non adhésion au traitement. Il est donc nécessaire de sensibiliser le patient à ces effets et le cas échéant de l'orienter vers son médecin.



COUP DE POUCE

Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable via la plateforme ci-dessous : <https://signalement-social.sante.gouv.fr>.

La survenue d'effets indésirables doit donner lieu à un échange avec le prescripteur hospitalier ou le médecin traitant, afin de les informer et d'orienter le patient pour prise en soins, notamment lorsqu'elle nécessite la prise associée de médicaments (ex. antiacides, laxatifs, antiémétiques, anti-douleur...).



BON À SAVOIR

Pour connaître en détail la liste des effets indésirables par molécule, ci-dessous, les liens pour accéder aux RCP et aux notices détaillant les effets indésirables. https://acc.euroca.eu/health/documents/community-register/2020/20200819148750/aux_148750_fr.pdf



EFFETS INDÉSIRABLES

CONNAISSEZ-VOUS LES RÉGLES GÉNÉRALES À METTRE EN PLACE EN CAS DE PRISE D'ANTICANCÉREUX ORAL ?

A PA NA

RESSENTEZ-VOUS DES EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À VOTRE TRAITEMENT ?

OUI NON

SI OUI, LESQUELLES ?

CONNAISSEZ-VOUS LES MODALITÉS SPÉCIFIQUES LIÉES À VOTRE TRAITEMENT À METTRE EN PLACE ?

A PA NA

COMMENT VIVEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?

AVEZ-VOUS DES RENDEZ-VOUS TRÈS RÉGULIERS AVEC LES SERVICES HOSPITALIERS ? (LE PATIENT A-T-IL LE SENTIMENT D'ÊTRE ÉLOIGNÉ DU MONDE MÉDICAL DU FAIT DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DE SON TRAITEMENT ?)

OUI NON

RESSENTEZ-VOUS LE BESOIN D'AVOIR UNE AIDE EXTÉRIEURE ? (PSYCHOLOGIQUE, AIDE AU QUOTIDIEN...)

OUI NON

A Acquis PA Partiellement acquis NA Non acquis

LE PATIENT A-T-IL DES QUESTIONS ?

OUI NON

SI OUI, LESQUELLES ?



ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur





PATIENT SOUS ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE OBSERVANCE



OBSERVANCE DU PATIENT



Objectifs de l'entretien :

- » Évaluer l'adhésion et l'observance du traitement.
- » Sensibiliser le patient à l'importance d'avoir une bonne observance au traitement anticancéreux par voie orale.

L'observance du patient à ce type de traitement est particulièrement importante. Pour apprécier cette observance, le questionnaire de GIRERD constitue un support adapté. Il est reproduit dans la fiche de suivi mise à votre disposition.

Le questionnaire de GIRERD est habituellement utilisé pour apprécier et mesurer l'observance médicamenteuse d'un patient. Il est composé de questions simples, auxquelles le patient répond par oui ou par non. Il existe sous forme de 4 à 8 questions.

Le questionnaire proposé ici comporte 6 questions. Chaque réponse négative vaut un point. L'observance est appréciée comme suit :

- Bonne observance : score = 6
- Faible observance : score = 4 ou 5
- Non observance : score ≤ 3

Par ailleurs, les éléments mis en évidence lors des entretiens précédents notamment la survenue d'effets indésirables, l'isolement et le ressenti du patient peuvent permettre au pharmacien d'apprécier au mieux l'observance et d'apporter au patient les conseils adaptés.



OBSERVANCE DU PATIENT

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT ? A PA NA

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ? OUI NON
- DEPUIS LA DERNIÈRE CONSULTATION AVEZ-VOUS ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENT ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT AVEC RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT ? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE VOTRE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN ? OUI NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE COMPRIMÉS À PRENDRE ? OUI NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S) = 6 4 ou 5 ≤ 3

LE PATIENT CONNAIT-IL LES RISQUES EN CAS D'OUBLI ? A PA NA

LE PATIENT SAIT-IL QUOI FAIRE EN CAS D'OUBLI ? OUI NON

SI OUI, LESQUELLES ?

Acquis Partiellement acquis Non acquis

* Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient : bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance = 3.

ENREGISTRER
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur





ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE
CONCLUSIONS

SYNTHÈSE DES CONCLUSIONS DU PATIENT

L'accompagnement mis en œuvre doit être adapté à chaque patient en fonction de sa réceptivité et de son appropriation des messages transmis.

Le pharmacien doit, lors des entretiens suivants, procéder au recueil des éléments nouveaux intervenus depuis le dernier entretien (modifications de traitement, d'environnement, d'alimentation, d'état de santé, survenue d'effets indésirables...)

	ENTRETIEN INITIAL	ENTRETIEN « VIE QUOTIDIENNE ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES »	ENTRETIEN « OBSERVANCE »
PETITE SYNTHÈSE DE L'ENTRETIEN ET DURÉE APPROXIMATIVE			
APPRÉCIATION DU PHARMACIEN SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DU PATIENT			
PRÉVOIR LA PRÉSENCE D'UN ACCOMPAGNANT POUR L'ENTRETIEN SUIVANT ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR L'ORIENTATION DU PATIENT VERS LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>
PRÉVOIR UNE PRISE DE CONTACT AVEC LE PRESCRIPTEUR ?	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

 **ENREGISTRER**
Pensez à enregistrer le formulaire dans le dossier de votre patient, sur votre ordinateur

ANNEXE 7 : Fiche Recommandation de Bonne Pratique pour les professionnels de santé Ibrutinib – ONCO Hauts de France

Fiche MOLECULE® professionnels de santé

Informations mises à jour - septembre 2016



Fiche Recommandation de Bonne Pratique Thérapie ciblée orale IBRUTINIB (Imbruvica®)

Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

Classe thérapeutique:

Thérapie ciblée inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)

Indications AMM (accordée le 21/10/2014)

Lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de déplétion 17p ou de mutation TP53 lorsqu'une immunochimiothérapie est inadaptée.

PROFIL PATIENT

Profil patient : Patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire, ou atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur. En cas de déplétion 17p ou de mutation TP53, traitement de première ligne.

Patient à risque: Surveillance étroite :

Insuffisance rénale : en l'absence d'étude clinique spécifique, l'administration d'ibrutinib en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr<30mL/min) ne doit se faire que si le bénéfice est supérieur au risque, et le patient doit être surveillé étroitement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique :

- Posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh) = 280 mg/j (2 gélules)
- Posologie recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh) = 140 mg/j (1 gélule)
- Administration non recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh)

Surveiller les patients pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

En raison d'un risque accru d'événements hémorragiques, IMBRUVICA ne doit pas être administré de façon concomitante avec les anti-vitamines K.

Patients avec un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 000/mm³)

Patients à risque d'avoir une diminution supplémentaire de la durée du QTc

Patients utilisant simultanément un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4 :

Inhibiteur faible du CYP3A4 : aucune adaptation posologique

Inhibiteur modéré du CYP3A4 : réduction de la posologie à 1 gélule par jour

Inhibiteur puissant du CYP3A4 : réduction de la posologie à 1 gélule par jour ou interruption du traitement jusqu'à 7 jours.

Surveillance particulière chez les patients > 80 ans: Pas d'ajustement chez les patients âgés

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION / PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Modalités de Prescription : Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Présentation réservée à l'hôpital, inscrite sur la liste des rétrocessions.

Dosage: Imbruvica® (ibrutinib) boîtes de 90 ou 120 gélules)

Excipient à effet notable: croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane, gomme laque (E171), oxyde de fer noir (E172), propylène glycol.

Nom du laboratoire: Janssen-Cilag

Si PDA (préparation des doses à administrer) respecter le conditionnement primaire : flacons de 90 ou 120 gélules

POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

Dans le LCM : **560 mg/j** soit 4 gélules de 140 mg une fois par jour

Dans la LLC : **420 mg/j** soit 3 gélules de 140 mg une fois par jour

Dans les 2 cas, le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Modalités d'administration : prise une fois par jour par voie orale avec un verre d'eau, approximativement au même moment chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. Imbruvica® ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères).

En cas d'oubli ou de vomissements : la dose peut être prise dès que possible le jour de l'oubli, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. S'il est trop tard, attendre la prise suivante et ne pas la doubler.

Suivis biologiques:

- Réaliser une numération sanguine complète mensuelle
- Surveillance de tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections
- Surveillance de tout signe clinique de fibrillation auriculaire

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

IM médicamenteuses : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut conduire à une augmentation de l'exposition à Imbruvica® et, par conséquent, à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à Imbruvica® et, par conséquent, à un risque de manque d'efficacité.

Inhibiteurs (liste non exhaustive)	Inducteurs (liste non exhaustive)
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoro-quinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsifs, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases,	Anticonvulsifs : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

IM autres : la solubilité

dépendante du pH, il existe un risque théorique que les médicaments augmentant le pH gastrique (par exemple, les IPP) puissent diminuer l'exposition à l'ibrutinib.

IM alimentaires : Millepertuis, Jus de pamplemousse



d'ibrutinib étant

CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Nécessite une surveillance biologique.



ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION

QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

SIGNES D'ALERTE

CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

FREQUENTS

INFECTIONS :

Pneumonie, infections des VAS, sinusite
Fréquence de grade 3 et 4 > 5%

→ Contrôler la numération sanguine

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé): Contacter l'hématologue pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain et débiter rapidement une antibiothérapie adaptée.

HEMATOLOGIQUES :

Neutropénie, Lymphopénie, Thrombopénie, Anémie
Fréquence de grade 3 et 4 > 5%

→ Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique

→ **Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses**

CUTANES :

Sécheresses, rash

→ Traitement du rash par corticoïde local (visage y compris)

DIGESTIFS :

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)

En l'absence de retentissement sur l'état général :

→ Réhydrater le patient, manger des petites quantités,

→ Diosmectite 1 sachet 3x/j, LOPERAMIDE* 2mg (2gel après la 1ère selle liq puis 1gel après chaque selle liq)

→ Racécadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie).

Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé) :

DIGESTIFS:

Nausée, vomissement

→ Traitement antiémétique symptomatique et réhydratation

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :

→ Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain.

STOMATITE MUCITE

Aphte

→ Bains de bouche : bicarbonate de sodium (cf. référentiel AFSOS)

→ Si mycose, traitement antifongique locaux (vérifier les interactions médicamenteuses)

→ Lidocaïne gel

SYNDROME HEMORRAGIQUE

Risque +++ si patient sous HBPM ou sous anticoagulants oraux

→ **En cas de signe de gravité** mettant en jeu le pronostic vital (hémoptysie, hématurie, mélaena) : **appeler le 15**

→ **En l'absence de signe de gravité** (épistaxis, gingivorragie, purpura, pétechie, rectorragie) : Contacter le médecin traitant.

AFFECTION DU SYSTEME NERVEUX

Sensation de vertige, céphalée

→ Traitement symptomatique

AFFECTION MUSCULO SQUELETTIQUE

Arthralgies, Douleurs musculosquelettiques

→ Traitement symptomatique par paracétamol

GENERAUX

→ **Signes de gravité** (hypotension, signe de choc, trouble de la conscience, convulsion) : **hospitalisation**

→ **NFS en urgence** et contacter l'oncologue.

HEMATOLOGIQUES

Lymphocytose

En cas de lymphocytose élevée :

→ Soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction

→ Interruption du traitement à envisager si les lymphocytes circulants sont $>400\,000/\text{mm}^3$

INFECTIONS

Septicémie, infection des voies urinaires, infection cutanée

→ Contrôler la numération sanguine

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :

→ Contacter l'hématologue pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain et débiter rapidement une antibiothérapie adaptée

OPHTALMIQUES

Troubles de la vision

→ Contacter l'oncologue de référence

→ lavage oculaire au sérum physiologique.

→ larmes artificielles ou hydrogel plusieurs fois par jour

AFFECTIONS CARDIAQUES

Arythmie par fibrillation auriculaire

→ **En cas de signe de gravité**, étiologie possible : Angor, trouble du rythme : **appeler le 15** ou aller au **service d'urgence**

→ **Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses**

TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION

→ Réhydratation

→ Traitement symptomatique



POUR ALLER PLUS LOIN ...

1 Référentiel Afsos «Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites » V3 du 12.10.2011

	<p>Symptômes évocateurs d'une infection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Température > 38,5 °C • Toux, douleur de gorge, douleur pour uriner, diarrhée avec fièvre <p>Troubles digestifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de perte de poids importante et/ou rapide • Diarrhées très fréquentes, plus de 4 selles par jour • Douleurs dans la bouche ou aphtes empêchant une alimentation normale • Douleur intense dans le ventre • Impossibilité de boire pendant 24 h et/ou de manger pendant environ 48h. • Moins de 3 selles par semaine <p>Aggravation d'un trouble cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleurs ou inflammation aux mains et aux pieds <p>Troubles au niveau des poumons</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aggravation d'une toux persistante ou difficulté respiratoire <p>Symptômes évocateurs d'une hémorragie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sang dans les selles, ou en cas de vomissements • Hématomes (bleus), saignements de nez <p>Symptômes évocateurs d'un œdème cérébral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête, confusion, convulsions • Troubles de la vision <p>Douleurs empêchant vos activités habituelles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maux de tête • Douleurs articulaires <p>Symptômes évocateurs d'un trouble cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement, palpitations, ou douleurs ou oppression thoracique • Troubles cutanés <ul style="list-style-type: none"> ◦ Apparition de verrues ◦ Peau douloureuse ou bosse rougeâtre sur la peau accompagnée de saignements ou ne cicatrisant pas ◦ Changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté
	<p>Comment prévenir les effets indésirables?</p> <p>Infection</p> <p>Évitez de vous rendre dans les lieux à risque (foule, contact personnes malades...). Une vaccination contre la grippe et le pneumocoque peut vous être recommandée ; elle vous protégera</p> <p>Soins de la peau</p> <p><i>Sur vos mains et vos pieds :</i> Appliquez une crème ou un lait hydratant et/ou une crème cicatrisante sur les mains et les pieds (sans frotter vigoureusement). Évitez d'exposer vos mains et vos pieds à la chaleur (eau chaude). Évitez les activités qui génèrent des frottements ou des plaies et le port de vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés</p> <p>Corps : Privilégiez pour la toilette un savon doux et un agent hydratant, un séchage par tamponnement.</p> <p>Évitez toute utilisation de produits irritants.</p> <p><i>Pour se protéger du soleil,</i> utilisez un écran total et évitez les expositions.</p> <p>Poids</p> <p>Surveillez régulièrement votre poids en cas de troubles digestifs ou d'œdèmes (gonflement des jambes et/ou bras)</p>

Saignements, hémorragies	<p>Évitez la prise d'anti-inflammatoires (ibuprofène, aspirine...).</p> <p>Informez votre médecin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • si vous consommez des anticoagulants ou des anti-agrégants plaquettaires : une surveillance étroite s'impose • en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire
Hygiène dentaire	<p>Utilisez une brosse à dent souple, réalisez des bains de bouche au bicarbonate de sodium.</p> <p>Évitez les bains de bouche contenant du menthol ou de l'alcool.</p>
Fatigue	<p>Privilégiez des activités qui procurent un bien-être, en particulier une activité physique adaptée et régulière : marche, nage, vélo, sport...</p> <p>Alternez période d'activité et de repos.</p>
Œdèmes	<p>Évitez les vêtements, chaussettes et chaussures trop serrés. Surélevez vos pieds.</p>
Suivi de la tension	<p>Une tension élevée doit être corrigée. Une mesure de la tension artérielle est recommandée régulièrement. Les pharmaciens peuvent vous aider à la prise de votre tension. Vous pouvez aussi demander à le faire vous-même grâce à un auto-tensionmètre.</p>
Comment adapter son alimentation?	
Diarrhées	<p>Privilégiez une alimentation pauvre en fibres. Consommez de préférence des féculents, des carottes, des bananes.</p> <p>Évitez de consommer des fruits et légumes crus, des laitages, du café et de l'alcool.</p> <p>Buvez de l'eau de façon abondante</p>
Constipation	<p>Privilégiez une alimentation enrichie en fibres.</p> <p>Buvez de l'eau de façon abondante.</p>
Nausées	<p>Privilégiez une alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, des aliments liquides et froids.</p> <p>Limitez les aliments gras, frits et épicés</p>
Perte de poids	<p>Privilégiez une alimentation plus calorique et une « alimentation plaisir »</p>
Bouche enflammée (aphtes)	<p>Évitez la consommation d'aliments acides ou qui collent et les aliments très salés.</p>
Œdèmes	<p>Privilégiez une alimentation pauvre en sel.</p>



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

ACALABRUTINIB - CALQUENCE®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de kinases de Bruton (BTK)	100 mg	

Indications AMM

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
- en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53)
- en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib.

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Deux prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas																												
En continu	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28

- Posologie: 100 mg x 2/jour, en continu
- Adaptation des doses possibles à 100 mg x 1/jour en fonction de la tolérance, d'association à un inhibiteur modéré des CYP3A4
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 3 heures
- En cas de vomissement ne pas prendre de prise supplémentaire mais attendre la prise suivante
- Comprimé à avaler entier, avec un verre d'eau (sans jus d'orange ou jus de pamplemousse [étude ACE-HV-112])
- Comprimés à prendre à heure fixe, pendant ou en dehors des repas
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](#).
Fondé(e) sur une œuvre de <https://www.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

ANNEXE 9 : Fiche d'aide à la délivrance d'Acabrutinib - Société Française de pharmacie oncologique ONCOLIEN

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en pharmacie de ville
- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Gastro-Intestinale			
Diarrhée	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carottes, banane. Eviter les fruits et légumes crus, les laitages, le café et l'alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques.
Nausées, vomissement	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 3+	Surveillance de la perte de poids. Alimentation fragmentée en plusieurs repas légers, liquide et froide, moins grasse, sans fructose ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques
Constipation	FREQUENCE INDETERMINEE	1 - 2	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Douleurs abdominales	TRES FREQUENT	1 - 2	Prescription possible de traitements antispasmodiques.
Hématologiques			
Neutropénie, Anémie	TRES FREQUENT	1 à 3+	Surveillance NFS régulière
Thrombopénie	FREQUENT	1 - 3+	Surveillance NFS régulière
Cardio-vasculaire			
Fibrillation auriculaire/flutter	FREQUENT	1 à 3+	Surveillance ECG et ionogramme sanguin, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque.
Hématomes, hémorragies, épistaxis	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 3+	Compléments à base d'huile de poisson, de lin ou de vitamine E à éviter. Surveillance des patients à risques (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires). Eviter les AINS. Interruption de traitement avant et après geste invasif (pendant au moins 3 jours avant et après)
Hypertension artérielle	FREQUENT		Mesure de la tension après 20 min de repos. Consultation médicale si PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées ou PAS > 160 ou PAD > 100 ou hypertension symptomatique. Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation de la posologie si hypertension sévère ou non contrôlée par le traitement.
Système nerveux			
Céphalées, étourdissements, fatigue	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 3+	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager. Prudence en cas de conduite de véhicules.



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](#).
Fondé(e) sur une œuvre de <https://www.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Musculosquelettique			
Douleurs musculo-squelettiques, arthralgie	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 3+	Douleurs musculosquelettiques, arthralgie
Infections			
Infection des voies aériennes supérieures, sinusite	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 - 2	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C. Vaccination recommandée : grippe, pneumocoque.
pneumonie, rhinopharyngite, bronchite, infection à herpes virus, infections des voies urinaires	FREQUENT	1 à 3+	
Cutanée			
Eruption cutanée	TRES FREQUENT	1 - 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- Insuffisance hépatique : métabolisation hépatique majeure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B, bilirubine entre 1,5 et 3 LSN, avec ou sans élévation d'ASAT). Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C ou bilirubine > 3 LSN, avec ou sans élévation d'ASAT)
- Insuffisance rénale : élimination rénale mineure. Aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère.
- Patients âgés : aucune adaptation de la posologie.



Bilan biologique
NFS régulière



Grossesse et allaitement
Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement. Allaitement contre-indiqué.

Annexe M5: Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	BCRP	1A2
Substrat				
Inducteur				
Inhibiteur				

Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

- Avec les inhibiteurs du CYP 3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**

Inhibiteurs puissants : Inhibiteur de kinases : ceritinib Antirétroviraux : darunavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir, tipranavir Antifongiques : itraconazole, kétoconazole, voriconazole Antibiotiques : josamycine, telithromycine	Conseil(s) : Augmentation de l'AUC x 5 en association avec l'itraconazole. Association à éviter. Interrompre l'acalabrutinib, si traitement de courte durée.
Avec les inhibiteurs modérés : Antirétroviraux : boceprevir, ritonavir, saquinavir Antibiotiques : clarithromycine, erythromycine, Inhibiteurs de kinases: crizotinib, idelalisib, imatinib, ribociclib Antihypertenseurs : diltiazem, nicardipine, verapamil Antifongiques : fluconazole, posaconazole Autres : ciclosporine, aprépitant	Conseil(s) : Pas d'adaptation posologique en première intention. Considérer une réduction posologique à 100 mg par jour en cas d'apparition d'éventuels effets indésirables.
Inhibiteur faible du CYP3A4	Conseil(s) : Surveillance clinique en cas d'association. Aucune adaptation posologique.

- avec les inducteurs puissants du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Antinéoplasiques : apalutamide, dabraféni, enzalutamide, mitotane Antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne Antibiotiques : rifampicine	Conseil(s) : Association déconseillée. Surveillance clinique et/ou pharmacologique en cas d'association
Avec les substrats P-gp et BCRP : augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables	
Substrats P-gp : Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, apixaban Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Loperamide, ondansétron, Substrats BCRP : Méthotrexate, rosuvastatine	Conseil(s) : Prises espacées de 6 heures avant ou après la prise d'acalabrutinib
Le métabolite de l'acalabrutinib ACP-5862 pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la MATE1 (ex : metformine) par inhibition de ce dernier.	

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Jus diminuant l'absorption de l'acalabrutinib : Jus de pamplemousse, jus d'orange

Inhibiteurs du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Ginseng, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Pouvant majorer le risque de saignement : Vitamine E, Graine de lin, Huiles de poisson



Ibrutinib IMBRUVICA®

Fiche Patient
V6, mars 2022

QU'EST-CE QUE IMBRUVICA® IBRUTINIB ?

- Une thérapie ciblée utilisée dans le traitement de certains types de cancer du sang
- Prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste en hématologie
- Disponible en pharmacies de ville sur présentation de votre ordonnance

- Gélule dosée à 140 mg, de couleur blanche opaque, avec l'inscription « ibr 140 mg » sur une face
- Comprimé dosé à 140 mg, 280 mg, 420 mg ou 560 mg (la couleur varie selon le dosage)

- Conservez à température ne dépassant pas 30°C, hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne sortez pas les gélules du flacon/comprimés de la boîte pour les mettre dans un pilulier.
- Lavez-vous soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des unités.
- Ne jetez pas les conditionnements entamés, merci de les rapporter à votre pharmacien.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Quand ?h..... = 1 prise par jour à heure fixe si possible avec de la nourriture
Comment ?	Avez les unités en entier avec de l'eau, chaque jour au même moment de la journée. Ne pas ouvrir, casser, couper, écraser ou mâcher.

Attention à ne pas confondre les formes comprimés et gélules, ainsi que leur dosage, afin d'éviter tout risque de surdosage.

Vous pouvez vous aider du carnet de suivi* et d'un calendrier pour repérer les prises. N'arrêtez jamais ou ne modifiez jamais le rythme de prise de votre traitement sans l'avis de votre médecin. Cette fiche n'est pas une ordonnance, référez-vous à votre ordonnance la plus récente.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI OU DE VOMISSEMENT ?

- En cas d'oubli, prenez la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivez le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain (ne pas doubler la dose). Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.
- En cas de vomissement, ne prenez pas de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Pensez à le noter dans votre carnet de suivi*.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET/OU VOTRE ALIMENTATION

Vérifiez avec votre médecin et votre pharmacien que les médicaments (prescrits ou non) et/ou autres substances (aliments et plantes, dont pamplemousse et millepertuis, probiotiques, huiles essentielles, compléments alimentaires...) et produits dérivés que vous utilisez sont compatibles avec votre traitement. Les molécules qu'ils contiennent, leur dose et leur fréquence de consommation peuvent interagir avec votre traitement et conditionner son efficacité.

- Les Femmes traitées doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
- Interrompez l'allaitement durant le traitement.

*Carnet de suivi disponible sur les sites www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr.

Fiche Patient - Ibrutinib - V6 - Mars 2022
©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

QUELS EFFETS INDÉSIRABLES PEUVENT SURVENIR AVEC IMBRUVICA® IBRUTINIB ?

Comme tous les médicaments, l'ibrutinib peut entraîner des effets indésirables mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

Effets indésirables	Prévention
<p>Effets digestifs : constipation ou diarrhée, nausées, vomissements, inflammation de la bouche</p>	<p>Pensez à bien vous hydrater (2L d'eau par jour) ; buvez plutôt entre les repas. Surveillez votre poids. En cas de constipation, privilégiez une alimentation riche en fibres (son, céréales, pain complet, légumes verts, fruits et fruits secs) et pratiquez une activité physique régulière. En cas de diarrhée, privilégiez une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane...). Évitez certains aliments qui peuvent augmenter le transit intestinal (laitages, fruits-légumes crus, céréales, aliments gras, épices). Salez votre alimentation. En cas de nausées/vomissements, fractionnez votre alimentation en plusieurs repas légers et mangez lentement. Évitez les aliments gras, frits et épicés, ainsi que ceux dont l'odeur peut déclencher les nausées. Évitez de rester l'estomac vide, cela accentue les nausées. En cas de vomissements, utilisez les médicaments antiémétiques qui vous ont été prescrits.</p> <p>Brosses-vous les dents 3 fois par jour (brosse à dents souple et dentifrice non mentholé sans additif) ; bannissez brosse à dents électrique, cure-dents et fil dentaire (risque de traumatisme). Veillez à boire 2L d'eau par jour, à hydrater vos lèvres (demandez conseil à votre pharmacien, en particulier si vous êtes traité par oxygénothérapie) et à stimuler votre production salivaire (glaçons, sorbets). Privilégiez les liquides et aliments mixés. Évitez alcool, tabac, café et aliments acides, salés, irritants, épicés ou croquants. Utilisez les médicaments antalgiques et réalisez les bains de bouche au bicarbonate de sodium qui vous ont été prescrits.</p>
<p>Saignements inhabituels, hématomes</p>	<p>Utilisez une brosse à dent souple pour éviter les saignements buccaux. Évitez l'utilisation d'un thermomètre rectal. Ne prenez ni aspirine, ni anti-inflammatoire (ex : ibuprofène), ni produits de phytothérapie (pouvant favoriser la survenue de saignements) sans avis médical. En cas de survenue d'un bleu, appliquez un objet froid (poche de froid ou sac de glace), voire une crème ou un gel adapté (notamment à base d'arnica) si la peau n'est pas lésée.</p>
<p>Pression artérielle élevée</p>	<p>Maux de tête, vertiges, bourdonnement d'oreille sont les 1ers signes d'alerte d'une hypertension artérielle. Mesurez votre tension (mesure au repos, assis, le matin avant la prise du petit-déjeuner et des médicaments et le soir avant le coucher ; mesure à 3 reprises à 1 à 2 min d'intervalle). Pratiquez une activité physique régulière et adaptée (30 min 3 fois par semaine). Limitez votre consommation en sel (maximum 6 g/jour) et en alcool. Ayez un régime alimentaire pauvre en graisses saturées (graisses d'origine animale) et riche en fruits/légumes. Arrêtez la consommation de tabac.</p>
<p>Gonflement du visage et des membres</p>	<p>Maintenez une alimentation à faible teneur en sel. Évitez les vêtements serrés. En cas de gonflement des jambes, élevez les pieds en position assise. Portez des bas de contention en les mettant au moment du lever sur vos jambes reposées. Surveillez votre poids régulièrement. En cas de survenue d'un gonflement de ce type, consultez votre médecin.</p>

Seuls certains des effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessus. Pour en savoir plus, reportez-vous à la notice de votre médicament ou demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Vous pouvez également poser une question auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou déclarer tout effet indésirable sur le site : signalements-sante.gouv.fr

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) ?

- Prenez les médicaments prescrits contre les effets indésirables en respectant les doses.
- Respectez les mesures de prévention.

Dans tous les cas, pensez à faire pratiquer les examens biologiques prescrits par votre médecin.

Contacts utiles :

Remarques :

Contactez rapidement votre médecin en cas de :

- Signes d'infection (fièvre, toux, frissons...)
- Selles noires, crachats comportant du sang
- Prise de poids rapide et inattendue
- Essoufflement, faiblesse, sensation de vertige, étourdissement, douleur dans la poitrine ou gonflement des jambes
- Eruption cutanée ou démangeaisons, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Tout effet indésirable persistant ou s'aggravant

Fiche Patient - Ibrutinib - V6 - Mars 2022
©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

BIBLIOGRAPHIE

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951.
2. Jacque N, Leblond V. La leucémie lymphoïde chronique : mise au point. *La Presse Médicale*. 2019;48(7, Part 1):807-15.
3. Arcagy [Internet]. [cité 2 juillet 2022]. Info cancer; Leucémie lymphoïde chronique : épidémiologie. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/maladie/quelques-donnees-generales.html>.
4. Institut national du cancer [Internet]. [cité 11 décembre 2023]. La leucémie lymphoïde chronique : points clés. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/Les-LLC-points-cles>
5. Santé Publique France [Internet]. [cité 18 septembre 2019]. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 hémopathies malignes : étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>
6. Sellick GS, Goldin LR, Wild RW, Slager SL, Ressenti L, Strom SS, Dyer MJ, Mauro FR, Marti GE, Fuller S, Lyttelton M, Kipps TJ, Keating MJ, Call TG, Catovsky D, Caporaso N, Houlston RS. A high-density SNP genome-wide linkage search of 206 families identifies susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Nov 1;110(9):3326-33.
7. Slager SL, Caporaso NE, de Sanjose S, Goldin LR. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Oct;50(4):296-302.
8. Quinquenel A, Aurrant-Schleinitz T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020 Sep 23;4(5):e473. Mise à jour 2023 disponible sur: <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
10. Horizons-Hemato-Mars-2012-18-20-Merle-Beral.pdf [Internet]. [cité mars 2012]. Disponible sur: <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2012-18-20-Merle-Beral.pdf>
11. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al; ERIC, the European Research Initiative on CLL. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1205-1216.

12. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2351-64.
13. Baliakas P, Espinet B, Mellink C, Jarosova M, Athanasiadou A, Ghia P, et al. Cytogenetics in Chronic Lymphocytic Leukemia: ERIC Perspectives and Recommendations. *Hemasphere*. 2022 Mar 25;6(4):e707.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
15. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol*. 2018 Dec;97(12):2269-2278.
16. Chin-Yee B, Sadikovic B, Chin-Yee IH. Genomic data in prognostic models-what is lost in translation? The case of deletion 17p and mutant TP53 in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Mar;188(5):652-660.
17. Mollstedt J, Mansouri L, Rosenquist R. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future. *Front Oncol*. 2023 Mar 21;13:1146486.
18. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):149-155.
19. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol*. 2013 Dec;34(12):592-601.
20. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
21. Langerak AW, Davi F, Ghia P, Hadzidimitriou A, Murray F, Potter KN, et al; European Research Initiative on CLL (ERIC). Immunoglobulin sequence analysis and prognostication in CLL: guidelines from the ERIC review board for reliable interpretation of problematic cases. *Leukemia*. 2011 Jun;25(6):979-84.
22. Lin K, Sherrington PD, Dennis M, Matrai Z, Cawley JC, Pettitt AR. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1404-9. Erratum in: *Blood* 2002 Oct 1;100(7):2291.
23. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, Ma J, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*. 2011 Jul 4;208(7):1389-401.
24. Balatti V, Bottoni A, Palamarchuk A, Alder H, Rassenti LZ, Kipps TJ, et al. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):329-31.
25. Rossi D, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, Forconi F, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012 Jan 12;119(2):521-9.

26. Morabito F, Tripepi G, Moia R, Recchia AG, Boggione P, Mauro FR, Bossio S, D'Arrigo G, Martino EA, Vigna E, Storino F, Fronza G, Di Raimondo F, Rossi D, Condoluci A, Colombo M, Fais F, Fabris S, Foa R, Cutrona G, Gentile M, Montserrat E, Gaidano G, Ferrarini M, Neri A. Lymphocyte Doubling Time As A Key Prognostic Factor To Predict Time To First Treatment In Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021 Aug 2;11:684621.
27. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1987 Dec 1;60(11):2712-6.
28. Rosati E, Sabatini R, Rampino G, Tabilio A, Di Ianni M, Fettucciari K, Bartoli A, Coaccioli S, Screpanti I, Marconi P. Constitutively activated Notch signaling is involved in survival and apoptosis resistance of B-CLL cells. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):856-65.
29. Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, Lerner S, Kantarjian HM, Albitar M. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2001 Jul 1;98(1):181-6.
30. Yun X, Zhang Y, Wang X. Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomark Res.* 2020 Sep 7;8:40.
31. Autore F, Strati P, Innocenti I, Corrente F, Trentin L, Cortelezzi A, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 26;11(7):896.
32. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol.* 2008 Jun;142(2):202-15.
33. Soumerai JD, Ni A, Darif M, Londhe A, Xing G, Mun Y, et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol.* 2019 Jul;6(7):e366-e374. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2019 Jul;6(7):e348.
34. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica.* 2009 Jun;94(6):887-8.
35. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981 Jul 1;48(1):198-206.
36. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-234. *Blood.* 2016 Oct 27;128(17):2109.
37. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):779-790.
38. Molica S, Shanafelt TD, Giannarelli D, Gentile M, Mirabelli R, Cutrona G, et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *Am J Hematol.* 2016 Nov;91(11):1090-1095.
39. Rotbain EC, da Cunha-Bang C, Brieghel C, Niemann CU. CLL-IPI applied in Binet A CLL: a nationwide cohort study. *Blood Adv.* 2022 Nov 8;6(21):5698-5701.

40. Kreuzberger N, Damen JA, Trivella M, Estcourt LJ, Aldin A, Umlauff L, et al. Prognostic models for newly-diagnosed chronic lymphocytic leukaemia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 31;7(7):CD012022.
41. González-Gascón-Y-Marín I, Muñoz-Novas C, Rodríguez-Vicente AE, Quijada-Álamo M, Hernández-Sánchez M, Pérez-Carretero C, et al. From Biomarkers to Models in the Changing Landscape of Chronic Lymphocytic Leukemia: Evolve or Become Extinct. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 8;13(8):1782.
42. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021 Dec 1;96(12):1679-1705.
43. Zimmer L. Actualisation de la physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique et nouvelles cibles thérapeutiques. [Thèse d'exercice]. Marseille, France : Université Aix-Marseille; 2020.
44. Yosifov DY, Wolf C, Stilgenbauer S, Mertens D. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. *Hemasphere.* 2019 Feb 9;3(2):e175.
45. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):975-80.
46. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015 Oct 15;126(16):1921-4.
47. Fink AM, Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Pflug N, Eichhorst B, et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia.* 2013 Sep;27(9):1949-52.
48. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):928-942.
49. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res.* 2012;2(6):676-90. Epub 2012 Nov 20.
50. Sanford DS, Wierda WG, Burger JA, Keating MJ, O'Brien SM. Three newly approved drugs for chronic lymphocytic leukemia: incorporating ibrutinib, idelalisib, and obinutuzumab into clinical practice. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jul;15(7):385-91.
51. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood.* 2010 Jun 3;115(22):4393-402.
52. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmayer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1993 Sep 15;82(6):1820-8.
53. Schena M, Larsson LG, Gottardi D, Gaidano G, Carlsson M, Nilsson K, et al. Growth- and differentiation-associated expression of bcl-2 in B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 1992 Jun 1;79(11):2981-9.

54. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood*. 1992 Aug 15;80(4):879-86.
55. Freise KJ, Jones AK, Eckert D, Mensing S, Wong SL, Humerickhouse RA, et al. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):515-523.
56. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov*. 2019 Mar;9(3):342-353.
57. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014 May 29;123(22):3390-7.
58. Puckrin R, Shafey M, Storek J. The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A review. *Front Oncol*. 2023 Jan 18;12:1105779.
59. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3841-9.
60. Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Aug;16 Suppl:S74-81.
61. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Dec;22(12):2117-2125.
62. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):279-86.
63. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):980-8.
64. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016 Apr;30(4):929-36.
65. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011 May;96(5):752-61.
66. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*. 2016 Aug 22;7:317.

67. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev.* 2016 Mar;30(2):139-47.
68. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015 Jul 30;126(5):573-81.
69. Hamblin AD, Hamblin TJ. The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *Br Med Bull.* 2008;87:49-62.
70. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF Jr, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2001 Sep 15;98(6):1979-81.
71. Melaye A, Sadowicz V. *Immunologie.* Lille, France : Deboeck Supérieur, 2021; 170p.
72. Weill B. [Internet]. [cité septembre 2013]. Immunité à médiation cellulaire. Disponible sur: https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%206.htm
73. Quinquenel A. Analyse des sous populations lymphocytaires B dans la leucémie lymphoïde chronique et de l'impact de l'ibrutinib sur ces sous populations. [Thèse d'exercice]. Paris, France : Université Sorbonne Paris Cité; 2018.
74. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar;1863(3):401-413.
75. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011 Oct 20;118(16):4313-20.
76. Tkachenko A, Kupcova K, Havranek O. B-Cell Receptor Signaling and Beyond: The Role of Ig α (CD79a)/Ig β (CD79b) in Normal and Malignant B Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 19;25(1):10.
77. Veronese L. Leucémie lymphoïde chronique : étude des marqueurs du pronostic et de l'instabilité génomique. [Thèse d'exercice]. Clermont-Ferrand, France : Université Blaise Pascal; 2013.
78. Davids MS, Brown JR. Targeting the B cell receptor pathway in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012 Dec;53(12):2362-70.
79. Koehrer S, Burger JA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. *Acta Haematol.* 2024;147(1):8-21.
80. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica.* 2020 Sep 1;105(9):2205-2217.
81. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jan 19;3:16096.
82. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol.* 2013 Dec;34(12):592-601.
83. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood.* 2004 Jun 15;103(12):4389-95.
84. Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, Gorgün G, Le Dieu R, Blum W, et al. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest.* 2008 Jul;118(7):2427-37.
85. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2014 Apr;14(4):219-32.

86. Schmid VK, Hobeika E. B cell receptor signaling and associated pathways in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol.* 2024 Feb 26;14:1339620.
87. Von Suskil M, Sultana KN, Elbezanti WO, Al-Odat OS, Chitren R, Tiwari AK, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Targeting in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2021 May 27;22(11):5707.
88. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2517-2528.
89. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019 May 9;133(19):2031-2042.
90. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019 Dec;94(12):1353-1363.
91. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):200-211.
92. Dartigeas C, Slama B, Doyle M, Tapprich C, Albrecht C, Dupuis S, et al. FIRE Study: Real-World Effectiveness and Safety of Ibrutinib in Clinical Practice in Patients with CLL and MCL. *Clin Hematol Int.* 2022 Sep;4(3):65-74.
93. Hillmen P, Xie J, Yong ASM, Waweru C, Sorof TA, Goyal RK, et al. Real-world treatment patterns, adverse events and clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in the UK. *EJHaem.* 2021 Mar 13;2(2):219-227.
94. Robak T, Witkowska M, Smolewski P. The Role of Bruton's Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Status and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 2;14(3):771.
95. Xiao L, Salem JE, Clauss S, Hanley A, Bapat A, Hulsmans Met al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25):2443-2455.
96. Lew TE, Anderson MA, Seymour JF. Promises and pitfalls of targeted agents in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Drug Resist.* 2020 May 23;3(3):415-444.
97. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
98. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694.
99. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021 Sep 1;106(9):2364-2373.

100. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.
101. Sharman JP, Ghia P, Miranda P, Bajwa N, Rule S, Shaw B, et al. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutinib. *Br J Haematol*. 2024 Apr 17.
102. Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2020 Oct 13;106(9):2354-2363.
103. Tam C.S, Brown J.R, Kahl B.S, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab in patients with treat-ment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*. 2021;138((Suppl. S1)):396.
104. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 10;41(5):1035-1045.
105. Tam CS, Muñoz JL, Seymour JF, Opat S. Zanubrutinib: past, present, and future. *Blood Cancer J*. 2023 Sep 11;13(1):141.
106. anx_160022_fr.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230915160022/anx_160022_fr.pdf
107. anx_159903_fr.pdf [Internet]. [cité 5 novembre 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816159903/anx_159903_fr.pdf
108. anx_161803_fr.pdf [Internet]. [cité 22 novembre 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115161803/anx_161803_fr.pdf
109. Ahn IE, Brown JR. Selecting initial therapy in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022 Dec 9;2022(1):323-328.
110. Aghel N, Baro Vila RC, Lui M, Hillis C, Leong DP. Diagnosis and Management of Cardiovascular Effects of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*. 2023 Sep;25(9):941-958.
111. Molica S, Tam C, Allsup D, Polliack A. Advancements in the Treatment of CLL: The Rise of Zanubrutinib as a Preferred Therapeutic Option. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 23;15(14):3737.
112. Awan FT, Addison D, Alfraih F, Baratta SJ, Campos RN, Cugliari MS, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv*. 2022 Sep 27;6(18):5516-5525.
113. Mouhssine S, Maher N, Matti BF, Alwan AF, Gaidano G. Targeting BTK in B Cell Malignancies: From Mode of Action to Resistance Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 12;25(6):3234.
114. Chirino A, Montoya S, Safronenka A, Taylor J. Resisting the Resistance: Navigating BTK Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Genes (Basel)*. 2023 Dec 6;14(12):2182.

115. Nakhoda S, Vistarop A, Wang YL. Resistance to Bruton tyrosine kinase inhibition in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(2):137-149.
116. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTK^{C481S}-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(13):1437-1443.
117. Liu TM, Woyach JA, Zhong Y, Lozanski A, Lozanski G, Dong S, et al. Hypermorphic mutation of phospholipase C, $\gamma 2$ acquired in ibrutinib-resistant CLL confers BTK independency upon B-cell receptor activation. *Blood.* 2015 Jul 2;126(1):61-8.
118. Woyach JA, Jones D, Jurczak W, Robak T Prof, Illes A, Kater AP, et al. Mutational profile of previously treated chronic lymphocytic leukemia patients progressing on acalabrutinib or ibrutinib. *Blood.* 2024 May 16:blood.2023023659. Epub ahead of print.
119. Montoya S, Thompson MC. Non-Covalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2023 Jul 17;15(14):3648.
120. brukinsa_contribution_ellye_ct20180.pdf [Internet]. [cité septembre 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/brukinsa_contribution_ellye_ct20180.pdf
121. ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [Internet]. [cité 27 novembre 2017]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
122. Noto A, Cassin R, Mattiello V, Bortolotti M, Reda G, Barcellini W. Should treatment of hypogammaglobulinemia with immunoglobulin replacement therapy (IgRT) become standard of care in patients with chronic lymphocytic leukemia? *Front Immunol.* 2023 Apr 14;14:1062376.
123. Fremy M. Conception et mise en place des entretiens pharmaceutiques d'accompagnement pour les patients sous anticancéreux oraux à l'officine. [Thèse d'exercice]. Lille, France : Université de Lille; 2023.
124. Cancerinfos-LLC-2023-@.pdf [Internet]. [cité aout 2023]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/cancerinfos-LLC-2023-@.pdf>
125. Déniel A. Chimiothérapies orales et toxicités : élaboration d'ateliers individuels d'éducation thérapeutique. [Thèse d'exercice]. Caen, France : Université Caen Normandie; 2020.
126. Courtial M. Sécheresse cutanée des patients sous chimiothérapie et thérapies ciblées : le rôle des dermocosmétiques. [Thèse d'exercice]. Marseille, France : Université Aix-Marseille; 2023.
127. Les_fiches_de_bonnes_pratiques.pdf [Internet]. [cité 15 novembre 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/files/fichiers/Les%20fiches%20de%20bonnes%20pratiques.pdf>.
128. Falchi L, Vitale C, Keating MJ, Lerner S, Wang X, Elhor Gbito KY, et al. Incidence and prognostic impact of other cancers in a population of long-term survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1100-1106.
129. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for second nonlymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. *MedGenMed.* 2007 Nov 15;9(4):35.

130. Assurance maladie [Internet]. [cité 16 février 2024]. L'accompagnement pharmaceutiques des patients sous anticancéreux par voie orale. Disponible sur <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/anticancereux-voie-orale>
131. Dulin C. Intérêt du lien ville-hôpital dans la gestion des anticancéreux à l'officine. [Thèse d'exercice]. Bordeaux, France : Université de Bordeaux; 2019
132. Mihaila RG. Management of patients with chronic lymphocytic leukemia during the SARS-CoV-2 pandemic. *Oncol Lett.* 2021 Aug;22(2):636.
133. Roeker LE, Knorr DA, Pessin MS, Ramanathan LV, Thompson MC, Leslie LA, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2020 Nov;34(11):3047-3049.
134. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia.* 2020 Sep;34(9):2354-2363.
135. Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(2):e73-e76.
136. Von Lilienfeld-Toal M, Vehreschild JJ, Cornely O, Pagano L, Compagno F; EHA Infectious Disease Scientific Working Group; Hirsch HH. Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients-recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia.* 2020 Jun;34(6):1487-1494.
137. Institut national du cancer. [Internet]. [cité avril 2024]. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 ; 3^{ème} rapport du président de la République. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030>
138. ONCO Haut de France [Internet]. [cité 24 décembre 2020]. Lien ville-hôpital. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/lien-ville-hopital/>
139. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. [cité 3 mars 2022]. L'infirmier en pratique avancé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/acces-territorial-aux-soins/article/l-infirmier-en-pratique-avancee>
140. Coordination Ville-Hôpital en Oncohématologie Haut de France [Internet]. [cité 24 décembre 2020]. Disponible sur: https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2020/07/Session5_e-vill-hop-partage-dexp%C3%A9riences-coordination-ville-hopital-en-h%C3%A9matologie-HdF.pdf
141. Ysebaert L, Quinquenel A, Bijou F, Ferrant E, Michallet AS, on behalf on the French Innovative Leukemia Organization (FiLO) CLL group. Overall survival benefit of symptom monitoring in realworld patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib: a FiLO group study. *European Journal of Cancer.* 2020 Jun;135:170-172.
142. Session2_AMAvillhop1211.pdf [Internet]. [cité 2020]. Disponible sur https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2020/07/Session2_AMAvillhop1211.pdf
143. Ordre national des pharmaciens [Internet]. [cité 5 avril 2023] . Les services du DP. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/le-dossier-pharmaceutique/les-services-du-dp2>

144. Assurance Maladie [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Le dossier médical partagé (DMP) en pratique. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dmp-et-mon-espace-sante/dossier-medical-partage/dmp-en-pratique>
145. Assurance Maladie [Internet]. [cité 29 novembre 2023]. Mon espace santé : le nouvel espace numérique personnel et sécurisé de vos patients. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/professionnel-de-la-lpplatm/exercice-professionnel/mon-espace-sante/mon-espace-sante-espace-numerique-patients>
146. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Dec;24(12):1423-1433.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : SADOWICZ

Prénom : Victoire

Titre de la thèse : Traitement par inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase dans la leucémie lymphoïde chronique : rôle du pharmacien d'officine et importance du lien ville-hôpital.

Mots-clés : Leucémie lymphoïde chronique, inhibiteurs de Bruton Tyrosine kinase, B cell receptor, relation ville-hôpital, pharmacien officine, conseils.

Résumé : La leucémie lymphoïde chronique est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte. L'approfondissement des connaissances sur la physiopathologie de la maladie et en particulier du rôle crucial du BCR ont concouru à la mise sur le marché de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase. Ces thérapies prises par voie orale ont révolutionné la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique et le quotidien des patients. Désormais disponibles dans le circuit de ville, la délivrance de ces traitements renforce le rôle du pharmacien officinal dans la prise en charge globale des patients oncologiques. Véritable rôle de proximité et de conseils, cette nouvelle responsabilité implique notamment d'accentuer l'adhésion et l'observance du patient, d'inclure ces thérapies dans la gestion des traitements chroniques pré existants et prévenir des effets indésirables spécifiques de ces thérapies. Le pharmacien officinal permet aussi de faire le lien avec les professionnels de santé hospitalier, la famille et les aidants. Ce travail de thèse a pour objectif de mieux comprendre le rôle du pharmacien officinal dans la délivrance de ces thérapies ciblées dans la LLC, ainsi que dans le lien ville-hôpital.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille

Professeur des Universités de Lille

Directrice de thèse

Madame la Professeur Stéphanie POULAIN

Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Centre
Hospitalier Universitaire de Lille

Professeur des Universités de Lille

Assesseur

Monsieur le Professeur Jean Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à
la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Directeur du centre de Pharmacologie et Pharmacie
Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de
Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de
France)

Président du Conseil Scientifique de la Société
Française de Pharmacie Oncologique

Membre extérieur

Monsieur le Docteur Marc REGNAULT

Pharmacien titulaire, Pharmacie du lion d'or, Lille