



HAL
open science

Nouvelles prises en charge thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique B : ce que doit savoir le pharmacien à l'officine

Susan Menut

► To cite this version:

Susan Menut. Nouvelles prises en charge thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique B : ce que doit savoir le pharmacien à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01947181

HAL Id: hal-01947181

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947181>

Submitted on 19 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2017**

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 03 mars 2017, sur un sujet dédié à :

**NOUVELLES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DE LA LEUCEMIE
LYMPHOÏDE CHRONIQUE B : CE QUE DOIT SAVOIR LE PHARMACIEN A
L'OFFICINE**

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Susan MENUT

née le 8 juillet 1990 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président et directeur :	Mme Béatrice FAIVRE	Pharmacien, Professeur des Universités, Hématologie-Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mr Serge BOLOGNA	Onco-hématologue en secteur privé
	Mr Julien LECORDIER	Pharmacien, Praticien Hospitalier au CH d'Epinal
	Mr Julien PERRIN	MCU-PH, Biologiste, service d'hématologie biologique au CHRU Nancy, Faculté de Pharmacie, UL
	Mme Christelle DIONISIUS	Pharmacien d'officine, Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

⌘ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Madame Béatrice FAIVRE,

Pharmacien, Professeur des Universités, Hématologie-Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de présider cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Serge BOLOGNA,

Docteur en oncologie-hématologie en secteur privé.

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au sein de ce jury. Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur Julien LECORDIER,

Pharmacien, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Epinal.

Pour avoir accepté de participer à ce jury, vos conseils et votre rigueur.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Julien PERRIN,

MCU-PH, Biologiste, service d'hématologie biologique au CHRU Nancy, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous exprimer mes très sincères remerciements.

A Madame Christelle DIONISIUS,

Pharmacien d'officine à Nancy, Maître de stage.

Pour vos enseignements et votre foi en notre profession qui me serviront de modèle pour les années à venir. Veuillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance.

A mes parents chéris,

Source de force, de motivation et d'admiration. Merci de m'accompagner chaque jour avec tant d'amour et de bienveillance. J'espère vous rendre fiers.

Et promis, j'en ai fini (ou presque... !) avec les pics de stress !

A mes frères et sœurs, Alix, Apolline, Paul,

Rien ne vaut un moment « Hashimoto mon amour » pour se remettre d'aplomb ! Pour que nous soyons toujours aussi unis et soudés comme nous le sommes.

A Pierre,

Merci d'avoir été et d'être toujours à mes côtés, de m'apaiser, m'épauler, m'encourager. Tu es mon soutien le plus précieux. A nous l'Islande maintenant !

A Delphine, Hélène, Pauline,

Difficile de passer après vous les filles !! Merci pour ces années passées à vos côtés. Une belle et fidèle amitié qui ne craint pas les kilomètres.

A Clémence,

Toujours là au fil des années et même davantage. Pour que notre amitié soit à l'instar de nos tea time... : sans fin !

A toutes ces belles rencontres qui ont rythmé ces années et qui sauront se reconnaître, merci à vous.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE I : LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B	2
1. Hémopathies malignes – Généralités	2
2. Définition	3
3. Epidémiologie	4
4. Facteurs de risque et formes familiales	4
5. Physiopathologie	5
5.1 Lymphopoïèse, immunopoïèse B	5
5.2 Un processus dynamique	7
5.2.1 Résistance à l'apoptose	7
5.2.2 Prolifération des lymphocytes	8
5.2.3 La stimulation du BCR	9
5.2.4 Rôle du microenvironnement	9
5.3 Phase précoce de la maladie : la lymphocytose monoclonale	10
6. Circonstances de découverte et critères diagnostiques	10
6.1 Circonstances de découverte	10
6.2 Diagnostic	11
6.2.1 Hémogramme	11
6.2.2 Analyse morphologique	12
6.2.3 Immunophénotypage	13
6.2.4 Diagnostics différentiels	14
7. Explorations initiales à effectuer	16
7.1 Interrogatoire	16
7.2 Examen clinique	16
7.3 Examens biologiques	17
7.3.1 Hémogramme	17
7.3.2 Electrophorèse des protéines sériques	17
7.3.3 Test de Coombs direct	17

7.3.4 Autres examens	18
7.3.4.1 Etude de la moelle osseuse	18
7.3.4.2 Biopsie ganglionnaire	19
7.3.4.3 Imagerie médicale	19
8. Facteurs pronostiques	19
8.1 Facteurs pronostiques clinico-biologiques	20
8.2 Marqueurs sériques pronostiques	21
8.3 Le statut mutationnel des chaînes lourdes des immunoglobulines.....	22
8.4 Marqueurs de substitution à l'étude du statut mutationnel des IgVH.....	22
8.5 Marqueurs cytogénétiques	23
8.6 Mutations récurrentes	25
8.7 Autres facteurs pronostiques	26
9. Complications - Transformation de la maladie	27
9.1 Complications infectieuses	27
9.2 Cytopénies et auto-immunité	28
9.2.1 Origines	28
9.2.2 Anémie Hémolytique Auto Immune (AHAI).....	29
9.2.3 Autres manifestations auto-immunes	29
9.3 Syndrome de Richter	30
9.4 Autres leucémies	30
9.5 Autres tumeurs solides	31
PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	32
1. Choix de la prise en charge : surveillance ou traitement ?.....	32
1.1 Selon le stade	32
1.2 Selon le « fitness » du patient.....	34
2. Bilan pré-thérapeutique	35
3. Moyens thérapeutiques actuels/conventionnels.....	36
3.1 Pour un patient « fit ».....	37
3.1.1 Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab : FCR	38

3.1.1.1 Fludarabine	38
3.1.1.2 Cyclophosphamide.....	41
3.1.1.3 Rituximab	43
3.1.1.4 Schémas thérapeutiques	45
3.1.2 Rituximab + Bendamustine : RB	46
3.1.2.1 Bendamustine	46
3.1.2.2 Schéma thérapeutique	47
3.2 Pour un patient « unfit ».....	47
3.2.1 Chlorambucil + anticorps anti CD20.....	47
3.2.1.1 Chlorambucil	48
3.2.1.2 Nouveaux anticorps monoclonaux	49
3.3 Pour un patient « frail ».....	52
3.4 Place de l'alemtuzumab.....	52
3.5 Autres	53
4. Nouvelles options thérapeutiques	53
4.1 Voie du Récepteur des Cellules B : BCR	54
4.1.1 L'ibrutinib : inhibiteur de la BTK	54
4.1.2 L'idélalisib : inhibiteur de la PI3K δ	57
4.2 Perspectives	59
4.2.1 BTK de deuxième génération.....	59
4.2.2 Voie des protéines de la famille BCL2	60
4.2.3 Les CART- cells	62
4.2.4 Autres	62
5. Traitement des rechutes.....	63
6. Place de la greffe	64
6.1 Intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe.....	64
6.2 Allogreffe.....	64
7. Evaluation de la réponse et surveillance	65
7.1 Réponse au traitement	65

7.2 Surveillance	66
7.2.1 Patients en abstention thérapeutique.....	66
7.2.2 Patients en cours ou en arrêt de traitement	67
7.2.3 Moyens de surveillance.....	67
7.3 Notion de maladie résiduelle	67
PARTIE III : LE RELAIS A L'OFFICINE	68
1. Plan Cancer 2014-2019	68
2. Avantages/inconvénients de la prise orale des médicaments.....	68
3. Le rôle du pharmacien d'officine	70
3.1 Analyse et validation de l'ordonnance	70
3.2 Accompagnement du patient à l'officine	71
3.3 Contrôle et optimisation de l'observance.....	72
3.4 Modalités de prise, posologie	73
3.5 Interactions médicamenteuses et automédication.....	74
3.6 Précautions, gestion des déchets et manipulations des excréta	75
3.7 Effets indésirables, gestion et soins de support	76
4. Prise en charge des effets indésirables	77
4.1 Toxicité hématologique.....	77
4.2 Toxicité gastro-intestinale	80
4.2.1 Nausées, vomissements	80
4.2.2 Diarrhée	81
4.2.3 Affections buccales	81
4.3 Toxicité des phanères et cutanée.....	82
4.3.1 Alopecie	82
4.3.2 Troubles cutanés.....	83
4.4 Toxicité sur le système urinaire	83
4.4.1 Syndrome de lyse tumorale	83
4.4.2 Toxicité vésicale.....	84
4.5 Toxicité neurologique.....	84
4.6 Modifications biologiques.....	84

4.7 Asthénie	85
4.8 Toxicité pulmonaire.....	85
4.9 Toxicité gonadique et perturbations sexuelles.....	86
5. Outils d'accompagnement.....	86
5.1 Plan personnalisé de soins et dispositif d'annonce	87
5.2 Dossier Communicant de Cancérologie	87
5.3 Education thérapeutique du patient	88
5.3.1 Définition	88
5.3.2 Les programmes	89
5.4 Fiches pratiques à l'officine	90
5.5 Autres	95
CONCLUSION.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	97
ANNEXES	109

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Ontogénie des lymphocytes et hémopathies malignes lymphoïdes B	3
Figure 2 : Lymphopoïèse B	6
Figure 3 : Etapes de différenciation et d'activation du lymphocyte B	7
Figure 4 : Schéma des deux voies d'apoptose.....	8
Figure 5 : Définition des aires lymphoïdes	11
Figure 6 : Frottis d'un sujet sain	12
Figure 7 : Etalement sanguin typique d'une LLC (à gauche). Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit avec des ombres de Gümprécht (croix) (à droite)	13
Figure 8 : Représentation schématique d'un clone leucémique typique de LLC (haut : marqueurs pris en compte dans le score de Matutes)	14
Figure 9 : Probabilité de survie selon le caryotype au diagnostic	25
Figure 10 : Survie des patients atteints de LLC en stade C (secondaire à une cytopénie auto-immune versus secondaire à une infiltration médullaire)	28
Figure 11 : Les trois tiers de la LLC	32
Figure 12 : Algorithme thérapeutique de première ligne de la LLC	37
Figure 13 : Mode d'action du rituximab	43
Figure 14 : Comparaison des différents anticorps anti-CD20	50
Figure 15 : Inhibiteurs de la voie de signalisation du BCR.....	54
Figure 16 : Mécanisme d'action des BH3 mimétiques	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de Binet	12
Tableau II : Système du score de Matutes	14
Tableau III : Principaux diagnostics différentiels de la LLC-B	15
Tableau IV : Répartition et impact pronostique des stades de la classification de Binet	20
Tableau V : Classification, répartition et impact pronostique des stades de la classification de Rai	20
Tableau VI : Principaux facteurs pronostiques de la LLC	26
Tableau VII : Evaluation de la réponse de l'obinutuzumab (1)	51
Tableau VIII : Evaluation de la réponse de l'obinutuzumab (2)	51
Tableau IX : Définition de la réponse pour les patients atteints de LLC	66
Tableau X : Avantages/Inconvénients de la voie orale	69
Tableau XI : Toxicité hématologie et prise en charge	78

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : ECOG Performance Status	109
Annexe 2 : Le Cumulative Illness Rating Scale	110

ABREVIATIONS

A

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : Acide Ribo Nucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
ASE : Agent Stimulant l'Érythropoïèse
ATM : Ataxia Telegectasia Mutated
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

B

Bax : Bcl-2 associated X protein
Bcl : B-cell lymphoma
Bcl-xL : B-cell lymphoma extra large
BCR : B-Cell Receptor
BIRC3 : Baculoviral IAP Repeat Containing 3
BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire
BTK : Bruton Tyrosine Kinase

C

CAR : Chimeric Antigen Receptor
CD : Cluster de Différentiation
CD40L : CD40 Ligand
CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément
CIRS : Cumulative Illness Rating Scale
CMV : Cytomégalovirus
CXCR4 : Chemokine (C-X-C motif) Receptor type 4

D

DCC : Dossier Communicant de Cancérologie

E

EBV : Epstein Barr Virus
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
ETP : Education Thérapeutique du Patient

F

FC : Fludarabine + Cyclophosphamide
FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FDC : Follicular Dendritic Cell
FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

G

G : giga ; 1 giga = 10⁹
GCLLSG : German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group
G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

H

HAS : Haute Autorité de Santé
HPST : Hôpital Santé Patients et Territoires
Hb : Hémoglobine

I

Ig : Immunoglobuline
IWCLL : International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

L

LB : Lymphocyte B
LDH : Lactate Déshydrogénase
LH : Lymphome de Hodgkin
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien
LPL : LipoProtéine Lipase
LT : Lymphocyte T

M

MBL : Monoclonal B-Lymphocytosis
Mcl : Myeloid cell leukemia
MRD : Minimal Residual Disease
MYD88 : Myeloid Differentiation primary response 88

N

NK : Natural Killer
NFS : Numération de Formule Sanguine

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

PI3K : Phosphatidylinositol-3 Kinase
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PPS : Plan Personnalisé de Soins
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTI : Purpura Thrombopénique Immunologique

R

RB : Rituximab + Bendamustine
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RMH : Royal Marsden Hospital

S

SDF-1 : Stromal Cell Derived Factor-1
SF3B1 : Splicing Factor 3b subunit 1 155kDa

T

TEP : Tomographie par Emission de Positons
TDL : Temps de Doublement des Lymphocytes
TNF : Tumor Necrosis Factor

TP53 : Tumor Protein p53

U

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

V

VZV : Varicella Zoster Virus (virus varicelle zona)

Z

ZAP-70 : Zeta Associated Protein 70

INTRODUCTION

Même si la leucémie lymphoïde chronique reste à ce jour encore incurable, sa prise en charge a beaucoup évolué au cours des années. L'avènement de la voie orale pour certains médicaments et l'émergence de molécules innovantes ont notamment permis de réorganiser la façon de traiter le patient.

C'est une pathologie évolutive, avec une progression lente dans la majorité des cas, le patient est alors amené à l'accepter et à la vivre au quotidien. Ceci met donc l'accent sur l'importance de favoriser l'accès du patient à l'information pour qu'il puisse être acteur de sa maladie, de son traitement et par conséquent lui permettre de maintenir une certaine qualité de vie.

Afin que le parcours de soins soit optimal, chaque professionnel de santé a un rôle clé à jouer auprès du patient : de la compréhension de sa pathologie, de son traitement, de ses complications, à la mise en garde des effets indésirables et la reconnaissance des signaux d'alerte. Le pharmacien d'officine est un des maillons de cette chaîne. Son rôle de conseil, d'écoute, de proximité, de surveillance du patient est indispensable. Avec certains médicaments sortis de la réserve hospitalière, il est également impliqué dans la délivrance des traitements de la leucémie lymphoïde chronique.

Dans le but de répondre au mieux aux besoins du patient, le pharmacien d'officine doit développer ses connaissances sur la maladie elle-même, mais aussi sur sa prise en charge thérapeutique en constante évolution.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la physiopathologie de ce type de leucémie, puis des traitements conventionnels et innovants utilisés. Nous terminerons sur l'importance du relais hôpital-ville dans le parcours de soins du patient et notamment les rôles du pharmacien d'officine dans ce relais de prise en charge, ainsi que les outils nécessaires pour éclairer, rassurer, informer et conseiller au mieux le patient.

PARTIE I : LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B

1. Hémopathies malignes – Généralités

Les hémopathies malignes sont des cancers du sang classées selon le **mode de prolifération clonale**, c'est-à-dire suivant la présence ou non d'un blocage de différenciation des cellules appelé hiatus, et en fonction du **tissu d'origine** de la prolifération : soit myéloïde, dont le foyer initial est la moelle, soit lymphoïde avec comme point de départ les tissus lymphoïdes secondaires. En France, 35 000 nouveaux cas d'hémopathies malignes ont été recensés en 2012, c'est-à-dire 10% des cancers. Parmi elles, les deux tiers sont des hémopathies lymphoïdes (MONNEREAU, et al., 2013).

Les **hémopathies myéloïdes** regroupent les syndromes myéloprolifératifs, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myélodysplasiques-myéloprolifératives et les leucémies aiguës myéloïdes (OMS, 2008).

Pour les **hémopathies lymphoïdes**, on différencie les proliférations issues des cellules lymphoïdes B et des cellules lymphoïdes T ou Natural-Killer (NK).

Au sein des proliférations B ou T, il faut distinguer (OMS, 2008) :

- les proliférations développées à partir de **blastés** ou cellules immatures : des hémopathies lymphoïdes aiguës avec les leucémies aiguës lymphoblastiques
- les proliférations développées à partir des **cellules matures** avec des hémopathies lymphoïdes chroniques incluant les lymphomes de Hodgkin (LH) et lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est classée dans les **LMNH**.

Par définition, les cellules cancéreuses de la LLC sont de phénotype B, c'est pourquoi nous nous limiterons à développer ce type de LLC. A savoir cependant qu'il existe dans de rares cas une expansion clonale de lymphocytes de phénotype T, impliquant une prise en charge différente que la leucémie que nous allons traiter.

La diversité de ces hémopathies malignes, plus précisément dans notre cas des hémopathies malignes à cellules B, s'explique comme décrit dans la figure ci-dessous par le fait qu'il n'existe pas un seul type de cellule B et qu'il existe plusieurs stades de maturation de ceux-ci.

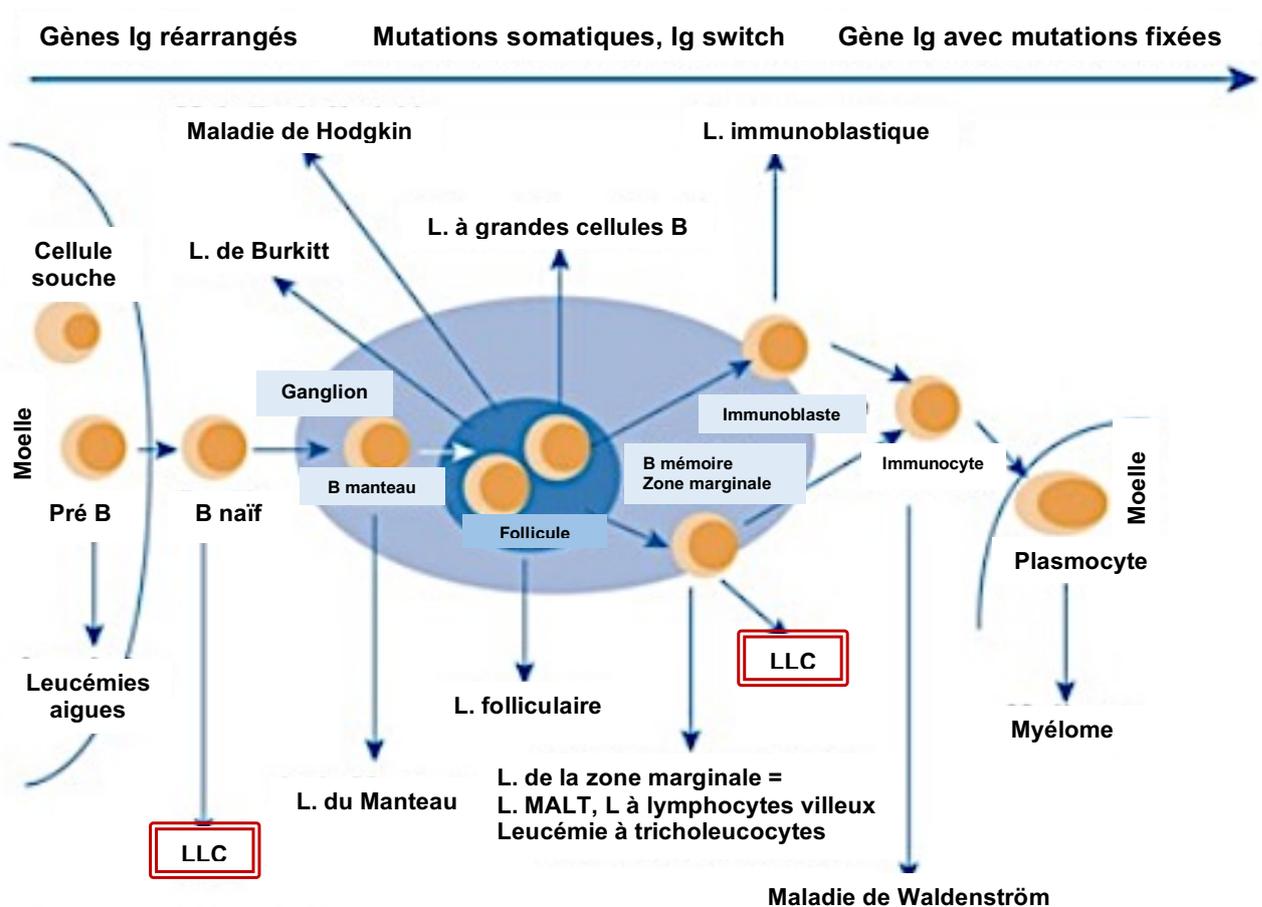


Figure 1 : Ontogénie des lymphocytes et hémopathies malignes lymphoïdes B

Source : d'après (GARBAN, et al., 2001)

Ig : Immunoglobuline

B : Lymphocyte B

L : Lymphome

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

2. Définition

La leucémie lymphoïde chronique est définie par une accumulation monoclonale progressive dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires de petits lymphocytes d'aspect mature, apparentés à la lignée B dans 95 % des cas.

Elle est caractérisée par une hyperleucocytose portée par une hyperlymphocytose persistante depuis plus de trois mois, avec un nombre de lymphocytes supérieur à 5 G/L pouvant dépasser 100 G/L (HAS, 2011).

Dans le cas de la LLC, les lymphocytes prolifèrent, parviennent à maturité mais ne meurent pas par défaut d'apoptose. L'organisme maintient toutefois leur production, au même titre que les lymphocytes B normaux.

Cette hémopathie s'appuie donc sur un **défaut d'apoptose** et sur une **prolifération monoclonale excessive** expliquant un syndrome tumoral important (SOLARY, et al., 1999) (HALLEK, et al., 2008).

3. Epidémiologie

Sans être une maladie fréquente, la leucémie lymphoïde chronique n'en est pas rare pour autant, c'est même la plus fréquente leucémie retrouvée chez l'adulte.

Elle représente environ 1 % des cancers et 12,5 % des hémopathies malignes. On la retrouve davantage dans les pays occidentaux, alors qu'elle est plus rare sur le continent asiatique (MONNEREAU, et al., 2013) (Incocancer, 2016).

D'après les données de 2012, on dénombre 4 464 nouveaux cas par an en France dont 60% sont des hommes. C'est notamment la première hémopathie maligne retrouvée chez l'homme, alors qu'on la retrouve en troisième position chez la femme après le myélome multiple et les syndromes myélodysplasiques (MONNEREAU, et al., 2013).

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2, les raisons de cette différence étant encore inconnues.

Si le sexe est un critère épidémiologique, l'âge l'est aussi puisque sa fréquence augmente avec : en effet, on observe cinq cas après 50 ans contre trente cas après 80 ans pour 100 000 habitants et par an. On ne la retrouve que très rarement avant 40 ans. Elle survient en effet après 50 ans, 45% des cas incidents sont notamment observés chez les patients de plus de 75 ans (MONNEREAU, et al., 2013).

L'âge moyen du diagnostic est 70 ans pour les hommes et 72 ans pour les femmes.

Son pronostic vital quant à lui est peu modifié pour la plupart des cas. La survie relative à cinq ans (tous stades confondus) est de 83% et 55% pour une survie relative à 10 ans (HAS, 2011) (Institut National du Cancer, 2010).

4. Facteurs de risque et formes familiales

Malgré des progrès sur la compréhension des mécanismes de survenue de la leucémie lymphoïde chronique, son origine est pour le moment encore inconnue. Contrairement aux leucémies aiguës dont la survenue est liée à l'exposition au benzène, aux pesticides et aux radiations ionisantes, il n'y a pas de lien démontré pour la leucémie lymphoïde chronique avec l'environnement ou avec des facteurs de risque individuels particuliers.

Ce n'est pas une maladie héréditaire même s'il existe, dans 5% des cas, des formes dites familiales liées à une sensibilité génétique à la maladie (FEUGIER, 2006).

En effet, il existe des formes familiales avec un risque relatif environ 8 fois plus élevé chez les descendants de premier degré de patients atteints de LLC. Néanmoins, celles-ci étant rares, les patients ne nécessitent pas de consultation oncogénétique (REBORA, et al., 2012).

5. Physiopathologie

La pathogenèse de la LLC est complexe et pas encore totalement élucidée. Ce qui est cependant sûr, c'est que ce n'est pas une maladie statique. Sa survenue n'est pas due uniquement à la prolifération de lymphocytes B matures ayant une durée de vie prolongée, mais d'un processus dynamique alliant un défaut d'apoptose et une prolifération excessive.

5.1 Lymphopoïèse, immunopoïèse B

Les lymphocytes B sont acteurs de la réponse immunitaire humorale. Leur maturation est corrélée à des modifications des caractéristiques phénotypiques des cellules.

Ils sont issus de progéniteurs hématopoïétiques et se différencient en pré-B et pré-T dans la moelle osseuse.

La différenciation des lymphocytes B se divise en deux étapes distinctes, une qui est dépendante de l'antigène et l'autre qui ne l'est pas (cf **Figures 2 et 3**) :

- La première phase se déroule dans la moelle osseuse et est **sans stimulation antigénique**. C'est une étape de différenciation et de maturation : les progéniteurs B vont se différencier en lymphocytes pro-B puis pré-B et enfin en lymphocytes B immatures dans la moelle osseuse.

C'est après cette phase que peut intervenir le réarrangement somatique des gènes codant pour les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines qui permettent d'obtenir une grande diversité d'immunoglobulines. Les lymphocytes B immatures expriment à leur surface un récepteur : le BCR (B-Cell Receptor), capable de reconnaître l'antigène. Les cellules matures qui expriment le BCR quittent la moelle pour aller dans les organes lymphoïdes périphériques.

- La deuxième phase est une phase d'activation et de différenciation finale afin d'aboutir à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques de l'antigène. Elle est **dépendante des antigènes** une fois dans les organes lymphoïdes secondaires. Cette sélection post médullaire est caractérisée par la sélection spécifique des lymphocytes B nouvellement formés gardant les cellules qui auront la meilleure affinité à l'antigène. Celles sélectionnées quittent le centre germinatif où elles ont subi des réarrangements hypersomatiques (BATTEUX, et al.) (KÜPPERS, 2005).

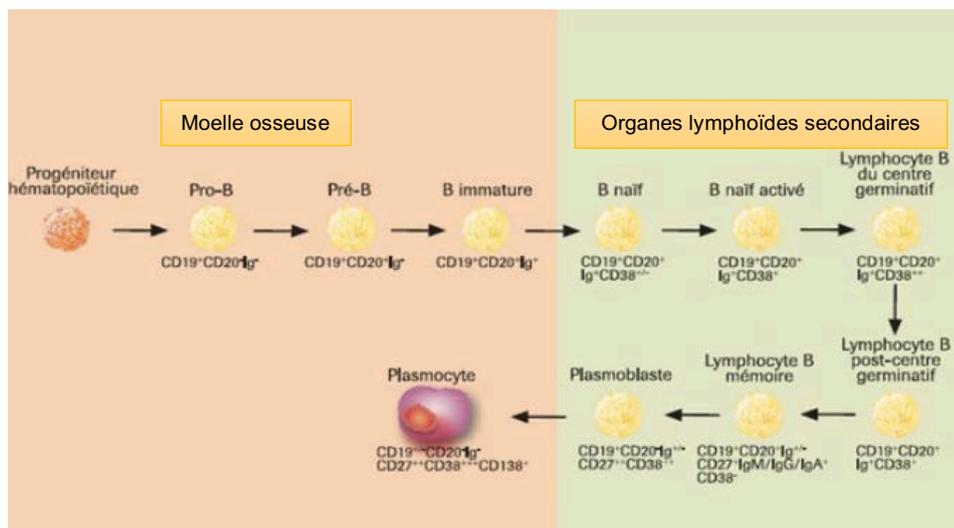


Figure 2 : Lymphopoïèse B

Source : (LOUAIL, 2013)

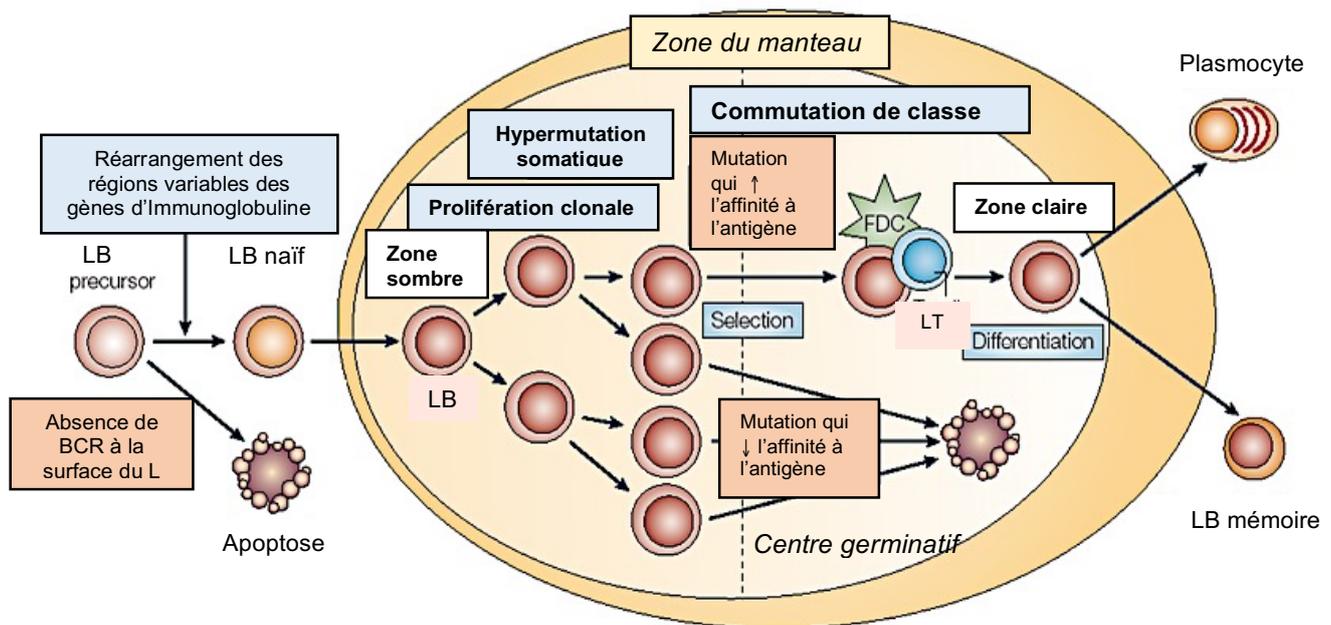


Figure 3 : Etapes de différenciation et d'activation du lymphocyte B

Source : d'après (KÜPPERS, 2005)

L : lymphocyte

FDC : cellule dendritique folliculaire (Follicular Dendritic Cell)

5.2 Un processus dynamique

5.2.1 Résistance à l'apoptose

Le mécanisme principal de la LLC est un dérèglement de l'apoptose ou dérèglement de la mort cellulaire programmée. Ce déficit est dû à des altérations génétiques et des changements dans l'expression de régulateurs apoptotiques, provoquant l'accumulation dans les ganglions, la rate, la moelle et le sang de lymphocytes B matures.

L'apoptose est régulée suivant une **voie extrinsèque** et une **voie intrinsèque** toutes deux dépendantes de caspases, effectrices de la mort cellulaire.

Une fois activée par des signaux extérieurs, la voie intrinsèque ou mitochondriale va permettre la libération du cytochrome C. Ce dernier est un inducteur de la cascade d'activation de caspases, permettant d'aboutir à la lyse de la cellule. C'est cette voie qui est mise en cause dans la LLC.

La voie extrinsèque ou voie des récepteurs de mort met en avant l'activation des récepteurs appartenant à la famille TNF (Tumor Necrosis Factor), dont le récepteur Fas (Cluster de Différenciation 95, CD95), qui va déclencher directement la cascade des caspases (cf **Figure 4**).

Dans les cellules de LLC, il y a une surexpression de protéines antiapoptotiques (Bcl-2 pour B-cell lymphoma 2, Bcl-XL pour B-cell lymphoma extralarge, Mcl-1 pour Myeloid cell leukemia 1) et une sous expression de protéines pro-apoptotiques comme Bax (Bcl-2 associated X protein) (PACKHAM, et al., 2005).

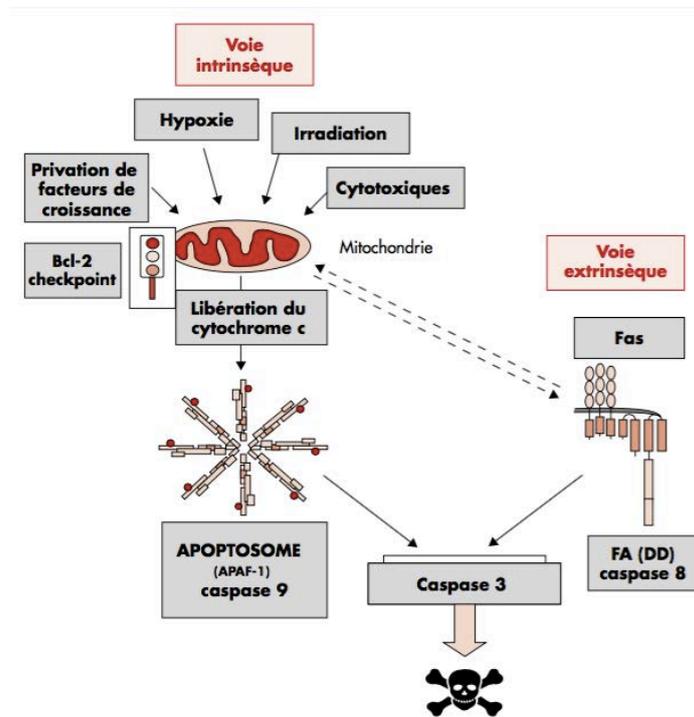


Figure 4 : Schéma des deux voies d'apoptose

Source : d'après (PACKHAM, et al., 2005)

5.2.2 Prolifération des lymphocytes

Le dérèglement de l'apoptose a longtemps été défini comme la seule raison de l'accumulation du clone monoclonal mais un autre dysfonctionnement est aussi en cause : l'excès de prolifération.

L'étude menée par l'équipe de Messmer a démontré que les cellules de LLC ont un **pouvoir prolifératif supérieur** que ce qui avait pu être décrit à la base.

En effet, en faisant ingérer à des patients de l'eau lourde quotidiennement, il a été étudié l'incorporation de ce radio isotope au sein des cellules B leucémiques.

Grâce à cette méthode, il a été démontré que 0,1 à 1,75 % de l'ensemble des cellules leucémiques proliféraient, soit environ 10^9 à 10^{12} de cellules naissantes chaque jour. Cette étude a également montré une corrélation entre un taux de génération de cellules leucémiques supérieur à 0,35% et la présence d'une maladie progressive. De plus, les

cellules nouvellement générées surexpriment davantage les gènes qui induisent la division cellulaire et inhibent l'apoptose (MESSMER, et al., 2005).

5.2.3 La stimulation du BCR

Le récepteur à l'antigène des lymphocytes B (BCR) est faiblement exprimé dans la LLC. Il est constitué d'une Ig de surface associée au CD79a et CD79b (Immunoglobulin α et β respectivement). Son activation, suite à la fixation d'un antigène sur l'Ig de surface, entraîne une phosphorylation de la partie intracellulaire de l'hétérodimère CD79a/CD79b. Cette fixation conduit à une grande diversité de voies de signalisations, notamment à des voies de prolifération nécessaires à l'expansion des lymphocytes B (ROBERT, 2010).

La stimulation du BCR est un élément fondamental dans la pathogenèse de la LLC. Une comparaison a été faite entre les LLC de bon pronostic de type IgM et de mauvais pronostic de type Ig-NM. Dans les LLC de bon pronostic, le BCR est fonctionnel, capable d'induire une signalisation, alors que les cellules des LLC de mauvais pronostic n'étaient pas répondantes (GUARINI, et al., 2008).

5.2.4 Rôle du microenvironnement

Le microenvironnement est composé des cellules stromales mésenchymateuses dans la niche vasculaire de la moelle osseuse, d'une niche de cellules dendritiques, de cellules « nurse-like », de lymphocytes T et joue un rôle important dans le maintien de la prolifération des lymphocytes B. En effet, les cellules résistantes à l'apoptose *in vivo* (définissant la maladie), meurent spontanément et rapidement quand elles sont cultivées *in vitro*. On peut donc affirmer que les cellules ne sont pas capables de se maintenir en vie sans la présence de facteurs humoraux ou de protéines du microenvironnement existant *in vivo*.

Les interactions entre les cellules du microenvironnement et les cellules de LLC vont renforcer l'inhibition de l'apoptose et la survie des cellules leucémiques.

Ces interactions se font par exemple par l'intermédiaire de chémokine : les cellules stromales et les cellules « nurse like » vont sécréter SDF-1 (Stromal Cell Derived Factor-1) qui va se lier au récepteur de chémokine (CXCR4 pour C-X-C motif chemokine receptor 4) des cellules leucémiques, créer un contact direct avec elles et les maintenir en vie (BURGER, et al., 1999).

D'autres facteurs vont favoriser la croissance de la population leucémique, comme par exemple la liaison du CD38 à la surface des cellules tumorales avec son ligand CD31 (LANASA, 2010).

La prolifération est modulée également par les cellules T CD4 activées. Ces dernières vont sécréter CD40L qui va se fixer au récepteur CD40 des cellules leucémiques, engendrant la synthèse de survivine, inhibitrice de l'apoptose (GRANZIERO, et al., 2001).

L'exploration et l'explication de ces voies de signalisation sont un atout majeur pour comprendre les nouveaux outils thérapeutiques mis en œuvre.

5.3 Phase précoce de la maladie : la lymphocytose monoclonale

La lymphocytose monoclonale B ou MBL (Monoclonal B-Lymphocytosis) est un état pré-leucémique qui serait une étape obligée avant l'apparition de la LLC.

C'est une maladie qui se caractérise par une prolifération monoclonale de lymphocytes B avec un nombre absolu qui reste inférieur à 5 G/L.

On peut même noter qu'avant que le seuil de diagnostic d'une LLC soit fixé en 2008 à 5 G/L, la MBL apparaissait au stade 0 de la classification diagnostique de Rai.

Elle a les mêmes caractéristiques phénotypiques que la LLC mais ne présente aucun signe d'infections ou de maladies auto-immunes, d'adénopathies, de splénomégalie ou de cytopénie.

Le risque d'évolution vers une LLC est d'environ 1 à 2% par an (D'ARENA, et al., 2014).

6. Circonstances de découverte et critères diagnostiques

6.1 Circonstances de découverte

Le début de la maladie est insidieux, c'est-à-dire qu'il est fréquent qu'il n'y ait pas de symptômes physiques et que le diagnostic se fasse plusieurs années après son apparition.

La découverte se fait donc plus généralement lors d'un examen sanguin systémique.

Le patient peut également avoir été amené à consulter pour un état de fatigue anormal, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ou des adénopathies.

Il est cependant plus rare que le diagnostic soit porté à l'occasion de complications infectieuses ou hématologiques (BROUET J-C, 2003).

6.2 Diagnostic

6.2.1 Hémogramme

L'hémogramme ou NFS pour Numération de Formule Sanguine, est l'examen qui permet en premier lieu de suspecter cette hémopathie, il est donc primordial.

Le comportement des trois lignées sanguines est un des outils nécessaires à la classification de Binet permettant de définir le stade de la maladie.

Cette classification a été créée en 1981 par Jean-Louis Binet et est la plus utilisée en France. Elle se base sur le degré de développement tumoral (cf **Figure 5**) et les signes de cytopénie sanguine (cf **Tableau I**). Elle divise les patients en trois groupes : les stades A, B et C.

En cas de LLC, c'est la lignée blanche, celle des leucocytes qui est touchée en premier. On a une hyperleucocytose due à une **hyperlymphocytose**, c'est-à-dire un taux de lymphocytes définit comme supérieur à 5 G/L (valeurs normales de références : 1 - 4 G/L).

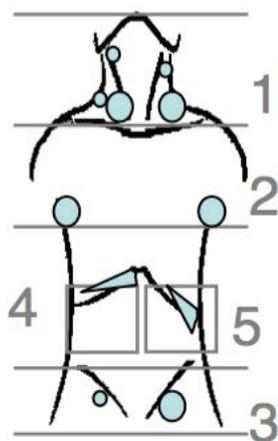
Elle doit être **constante** et **persister plus de trois mois** pour être considérée comme pathologique. Elle est présente quelque soit le stade de la maladie même si par ailleurs son intensité peut varier.

Cette hyperlymphocytose est le plus souvent isolée au début de la maladie. Toutefois, dans les stades avancés les autres lignées sanguines sont touchées (PAILLAT, 2004).

En effet, la **diminution du taux d'hémoglobine et de plaquettes** est rarement présente au diagnostic mais va apparaître au fur et à mesure de l'installation de l'insuffisance médullaire.

Pour rappel, les valeurs normales de références de l'hémoglobine sont comprises entre 130 - 170 g/L pour les hommes et 120 - 160g/L pour les femmes.

Celles des plaquettes s'étendent de 150 à 450 G/L (ZANDECKI, 2016) (LEBLOND, 2009).



Cinq aires ganglionnaires sont définies :

- Tête et cou : 1
- Creux axillaires (uni ou bilatéral) : 2
- Régions inguinales (uni ou bilatéral) : 3
- Splénomégalie : 4
- Hépatomégalie : 5

Figure 5 : Définition des aires lymphoïdes

Source : (HAS, 2011)

Tableau I : Classification de Binet

Source : (BINET, et al., 1981)

Stade	Nombre d'aires ganglionnaires touchées	Hémoglobine (Hb)	Plaquettes
A	< 3 aires ganglionnaires	Hb \geq 100 g/L	Plaquettes \geq 100 G/L
B	\geq 3 aires ganglionnaires	Hb \geq 100 g/L	Plaquettes \geq 100 G/L
C	Indifférent	Hb < 100 g/L	Plaquettes < 100 G/L

6.2.2 Analyse morphologique

L'analyse morphologique se fait à partir d'un frottis sanguin et permet, grâce au microscope, de déterminer les caractéristiques des lymphocytes.

Le frottis révèle une prédominance de petits lymphocytes B monomorphes d'aspect mature, avec un noyau arrondi et un cytoplasme très restreint. La chromatine est dense et il n'y a pas de nucléole. On observe aussi classiquement des cellules abimées ou des restes de noyaux nus appelés **ombres de Gümprecht** (cf **Figures 6 et 7**) (LEBLOND, 2009) (HALLEK, et al., 2008).

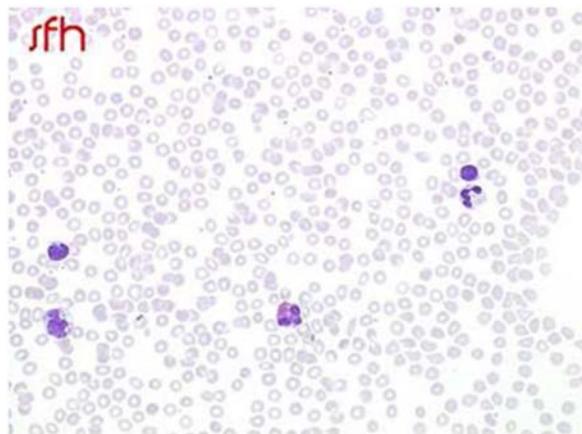


Figure 6 : Frottis d'un sujet sain

Source : (SFH, 2010)

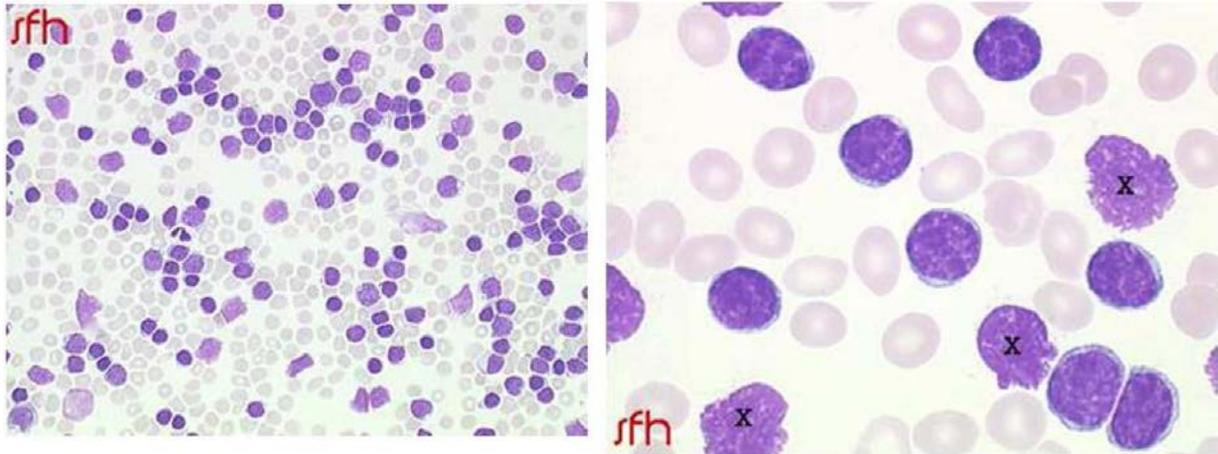


Figure 7 : Etallement sanguin typique d'une LLC (à gauche). Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit avec des ombres de Gümprich (croix) (à droite)

Source : (SFH, 2010)

6.2.3 Immunophénotypage

L'analyse immunophénotypique des cellules leucémiques est fondamentale pour poser formellement le diagnostic de LLC. Elle détecte la présence ou l'absence de marqueurs précis à la surface des lymphocytes, permettant d'identifier les cellules malades, de savoir quelle est la population concernée et de reconnaître les marqueurs responsables de la maladie. Pour ce, on utilise la méthode de cytométrie en flux qui va donc décompter et caractériser les lymphocytes.

Rappelons que les lymphocytes B expriment à leur surface les marqueurs CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a (SISMEIRO, et al., 2012) (LEBLOND, 2009).

Dans le cas d'une LLC-B on va avoir une mise en évidence (cf **Figure 8**) :

- D'une population majoritaire en lymphocytes B (alors qu'en temps normal il y a prédominance du phénotype T)
- De marqueurs B habituels tels que CD19 et CD20
- De marqueurs anormaux des lymphocytes B comme CD5 et CD23 : les CD5 sont habituellement exprimés par les lymphocytes T et une sous population de lymphocytes B (la coexpression CD5/CD19 étant caractéristique)
- Une monoclonalité : synthèse d'un seul type de chaîne légère d'immunoglobuline : kappa ou lambda avec le plus souvent IgM et ou IgD en surface
- Non expression de CD10 ni FMC7 (épitope conformationnel du CD20) utiles au diagnostic différentiel

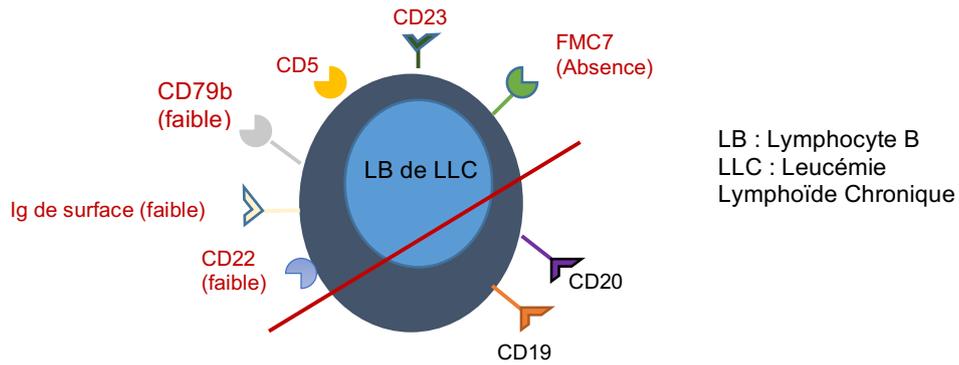


Figure 8 : Représentation schématique d'un clone leucémique typique de LLC (haut : marqueurs pris en compte dans le score de Matutes)

Ces caractéristiques permettent d'établir un score immunologique : c'est le score de RMH (Royal Marsden Hospital) ou de **Matutes** (cf **Tableau III**).

Tableau II : Système du score de Matutes

Source : (MATUTES, et al., 1994)

	1 point	0 point
CD5	+	–
CD23	+	–
CD22 ou CD79b	Faible ou nulle	–
FMC7	–	+
Ig de surface	Expression faible	Expression forte

On attribue un ou zéro point à chaque caractéristique qui le définit. Si ce score est supérieur ou égal à 4, le diagnostic de LLC est confirmé. S'il est inférieur à 3 il doit être écarté, cela correspond à des LMNH-B leucémisés (CARON SERVAN, et al., 2012) (COIN, 2014).

Outre la confirmation du diagnostic de la LLC, l'immunophénotypage permet d'établir les diagnostics différentiels.

6.2.4 Diagnostics différentiels

Grâce à l'aspect cytologique des lymphocytes et la réalisation systématique d'un immunophénotypage, le diagnostic différentiel de la LLC pose peu voire pas de problème. Le contexte dans lequel survient la pathologie et son type de cellules proliférant permettent également d'écartier certaines maladies.

En effet, le diagnostic premier de la LLC peut être exclu face à un hyperlymphocytose réactionnelle rencontrée chez des sujets jeunes ou dans des pathologies liées à la petite enfance. De plus, l'hyperlymphocytose réactionnelle n'est que transitoire, d'où la nécessité de réaliser deux NFS à trois mois d'intervalle. Elle est également caractérisée par sa polyclonalité qui est déterminée par immunomarquage (la LLC, elle, est monoclonale).

Le contexte clinique, la sérologie peuvent également être des outils pour orienter le diagnostic (CARON SERVAN, et al., 2012).

Les principaux diagnostics différentiels de la LLC-B sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Principaux diagnostics différentiels de la LLC-B

Sources : d'après (ZANDECKI, 2013) (LEBLOND, 2009) (TRIMOREAU, 2009)

	Particularités - Immunophénotypage	Morphologie des cellules lymphoïdes
PHASE LEUCEMIQUE DES LYMPHOMES B A PETITES CELLULES (Score de Matutes < 3)		
Lymphome folliculaire	- CD5- CD23- CD10+	Centrocytes : petites cellules clivées aspect « grains de café »
Lymphome du manteau	- Clinique similaire à LLC mais de moins bon pronostic → plus agressif - CD23- CD79b	Plus grand que les lymphocytes noyau encoché
Lymphome lymphoplasmocytaire = Maladie de Waldenström	Pic monoclonal IgM > 5g/L	Lymphoplasmocytes
Lymphome de la zone marginale	- Fréquent : 10 % des LMNH - Plus chez les femmes - CD5-	Villosités à un ou deux pôles de la cellule
Leucémie à tricholeucocytes	- Fréquente pancytopenie - CD11c+ CD25+ CD103+	Lymphocytes « chevelus » : villosités tout autour de la membrane externe
LLC « ATYPIQUES »		
LLC mixte	15% des LLC	Petits et grands lymphocytes (grands majoritairement)
LLC atypique	20% des LLC	LLC mixte avec cellules en forme de cœur dans 15% des cas
LLC prollymphocytaire	Prolymphocytes entre 10 et 55% Si > 55 % → leucémie prollymphocytaire	Prolymphocytes

7. Explorations initiales à effectuer

7.1 Interrogatoire

Avant de procéder à un quelconque examen, l'interrogatoire du patient est primordial pour rechercher des antécédents familiaux d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire, de cancer mais aussi la présence de comorbidités.

Afin de permettre de renseigner l'évolutivité de la maladie, il est également important de retrouver les hémogrammes antérieurs (HAS, 2011).

7.2 Examen clinique

Lors de l'examen clinique, l'état général est le plus souvent conservé. Il peut être néanmoins évocateur de polyadénopathies superficielles pouvant atteindre les aires ganglionnaires axillaires, cervicales et inguinales. Elles sont de taille variable, indolores, bilatérales, symétriques, fermes ou non, non compressives et mobiles. Ces ganglions hypertrophiés se logent de façon diffuse, multiple en chapelet.

L'examen clinique précise la présence, le nombre et la taille de ces adénopathies. Il permet également la mesure de la flèche hépatique (longueur du lobe droit et du foie) et du débord splénique. L'existence d'une hypertrophie amygdalienne peut être aussi recherchée (AURRANT, et al., 2013).

Outre ces manifestations tumorales, l'envahissement de la moelle et du sang des lymphocytes B leucémiques induisent des signes d'insuffisance médullaire. Ils comprennent un **syndrome anémique** qui se traduit cliniquement par de la fatigue, une dyspnée, une pâleur ; un **syndrome hémorragique** (une thrombopénie avec un risque augmenté de saignement) ; un **syndrome infectieux** avec des infections respiratoires récidivantes et un risque de développement fréquent d'un zona, d'une grippe ou plus rarement d'une tuberculose.

D'autres complications de la leucémie lymphoïde chronique peuvent être dues à un dérèglement du système immunitaire avec à la fois un déficit (hypogammaglobulinémie), mais aussi une hyperactivité par production d'auto anticorps et donc de manifestations auto immunes (AULT, et al., 2007) (PAILLAT, 2004).

7.3 Examens biologiques

7.3.1 Hémogramme

L'hémogramme est nécessaire au diagnostic, à la fois pour confirmer la lymphocytose et pour quantifier les réticulocytes.

7.3.2 Electroforèse des protéines sériques

L'électroforèse des protéines sériques fait partie également des examens biologiques nécessaires au diagnostic. Elle consiste à faire migrer les protéines du sérum en les soumettant à un champ électrique. Les protéines migrent différemment selon leur charge et leur poids moléculaire.

On distingue ainsi :

- L'albumine
- Les alphaglobulines α_1 et α_2
- Les bêtaglobulines (β globulines)
- Les gammaglobulines (γ globulines)

Dans le cas de la LLC, l'électroforèse des protéines sériques peut être normale. En effet, seuls 10% des patients présentent une hypogammaglobulinémie (c'est-à-dire un taux de γ globulines inférieur à 7 g/L). Toutefois après 10 ans d'évolution de la maladie, on retrouve cette particularité dans 50% des cas. Une hypogammaglobulinémie sera la cause des infections à répétitions par perte de la diversité des immunoglobulines.

Le composant monoclonal retrouvé dans 10% des cas est de type IgM et inférieur à 5 g/L (COMAN, et al., 2011) (ZANDECKI, 2016).

7.3.3 Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline est un élément important de ces examens systématiques, il permet de rechercher une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

Dans le cas d'une LLC, les auto-anticorps dirigés contre les globules rouges sont généralement des anticorps chauds (actifs à 37°) exprimant un isotype IgG, d'origine polyclonale et réagissent avec des antigènes du système Rhésus. On trouve également des AHAi à anticorps froids (actifs à 4°) de type IgM monoclonale et anti-i. Dans ce cas, il faudra

prévenir le patient d'éviter les expositions au froid pour éviter un risque d'AHAI (MémoBio, 2013) (BROUET J-C, 2003).

La positivité du test direct à l'antiglobuline se retrouve dans 10 à 15% des patients (ZANDECKI, 2016). Elle est moins fréquente dans les stades A que dans les stades B, et également plus rare dans les stades B que dans les stades C. Il existe donc des cas d'une auto-immunisation en général antiérythrocytaire avec ou sans anémie hémolytique, cette dernière représentant 5% des cas (ZANDECKI, 2016) (COMAN, et al., 2011).

7.3.4 Autres examens

D'autres examens peuvent être éventuellement réalisés en complément, même s'ils ne sont pas obligatoires à l'établissement du diagnostic initial de la LLC.

7.3.4.1 Etude de la moelle osseuse

L'étude de la moelle osseuse n'est pas utile à l'établissement du diagnostic mais elle peut être néanmoins réalisée si celui-ci n'a pu être affirmé.

Elle comprend le myélogramme et la Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) qui se font sous anesthésie locale.

Le myélogramme n'est en effet pas nécessaire si l'aspect morphologique du sang et l'immunophénotypage sont typiques. Il peut cependant être demandé pour préciser l'origine centrale ou périphérique d'une cytopénie mal expliquée.

Le prélèvement de la moelle est réalisé grâce à une ponction sternale qui permettra de quantifier l'infiltration médullaire. S'il était réalisé, il confirmerait la maladie en montrant une moelle riche avec une infiltration supérieure à 30% de petits lymphocytes matures, monomorphes, identiques à ceux du sang (ZANDECKI, 2016) (PAILLAT, 2004).

La BOM quant à elle est un prélèvement d'un fragment cylindrique de la moelle osseuse appelé « carotte » qui se fait à partir de l'os iliaque. Cet examen permet une évaluation plus précise de la structure de la moelle via son étude cyto-histologique. Si on réalise une BOM, elle confirmera comme le myélogramme, un envahissement médullaire de petits lymphocytes matures, sans myélofibrose.

Elle permet de définir quatre types d'infiltration : diffuse, interstitielle, en amas ou nodulaire, mixte.

Même si elle n'a pas d'intérêt diagnostique elle peut apporter une valeur pronostique même si on se basera classiquement sur d'autres critères (ZANDECKI, 2016) (FEUGIER, 2006) (HALLEK, et al., 2008).

7.3.4.2 Biopsie ganglionnaire

Cet examen n'est généralement pas pratiqué, il ne s'impose que lorsqu'il y a un doute diagnostique sur une adénopathie, si on suspecte une évolution en syndrome de Richter, si le diagnostic est douteux au niveau sanguin (score de Matutes égal à 3) ou dans le cas d'un LLC atypique avec des formes circulantes suspectes.

Si on venait à faire une biopsie ganglionnaire, on retrouverait une nappe dense et diffuse de lymphocytes comblant les sinus, effaçant l'architecture normale du ganglion. La structure serait semblable à l'analyse morphologique d'un lymphome lymphocytaire (ZANDECKI, 2016).

7.3.4.3 Imagerie médicale

En pratique courante, il n'y a pas d'imagerie médicale systématique à réaliser. Elle s'avère cependant utile dans certaines situations.

La **radiographie pulmonaire** est notamment nécessaire en cas d'infection pulmonaire suspectée, l'**échographie abdominale** est réalisée seulement chez le sujet obèse où l'examen du foie et de la rate est plus difficile. Le **scanner** est quant à lui nécessaire quand la maladie est plus tumorale que leucémique.

Par contre, le **TEP** (Tomographie par Emission de Positons) scanner est devenu indispensable au moindre doute sur un syndrome de Richter (ZANDECKI, 2016) (FEUGIER, 2006).

8. Facteurs pronostiques

La LLC est une pathologie polymorphe. Son évolution est extrêmement variable d'un patient à un autre, allant de l'espérance de vie non modifiée à un décès rapide dû à la pathologie et à ses complications. Plusieurs paramètres pronostiques ont été identifiés dans le but d'appréhender, d'individualiser, d'anticiper l'hétérogénéité des évolutions possibles dans

chacun des stades de la maladie afin d'en conditionner et d'en optimiser la prise en charge thérapeutique.

8.1 Facteurs pronostiques clinico-biologiques

Il existe actuellement deux classifications bio-cliniques utilisées afin de définir l'étendue de la pathologie, le pronostic de la maladie en terme de survie et de codifier les indications thérapeutiques. Nous avons vu précédemment la **classification de Binet** utilisée en France, la seconde est la **classification de Rai**, créée en 1975 et surtout utilisée aux Etats Unis.

Elle ne prend pas en compte le nombre d'aires lymphocytaires infiltrées mais seulement l'existence d'un syndrome tumoral et la présence de cytopénies.

Ces classifications sont hautement prédictives de la survie des patients. Les **Tableaux IV et V** résument la répartition et l'impact pronostique des différents stades des classifications.

Tableau IV : Répartition et impact pronostique des stades de la classification de Binet

Source : (BINET, et al., 1981)

PRONOSTIC	STADE	SURVIE MEDIANE (en année)	% LLC au moment du diagnostic
Bon	A	> 15	75 %
Intermédiaire	B	5 - 8	18 %
Mauvais	C	< 4	7 %

Tableau V : Classification, répartition et impact pronostique des stades de la classification de Rai

Source : (RAI, et al., 1975)

PRONOSTIC	STADE	DEFINITION	SURVIE MEDIANE (en année)	% LLC au moment du diagnostic
Bon	0	Lymphocytes > 5 G/L	> 12	31 %
Intermédiaire	I - II	Lymphocytes > 5 G/L + splénomégalie et/ou hépatomégalie et/ou adénopathies	7	61 %
Mauvais	III-IV	Lymphocytes > 5 G/L + plaquettes < 100 G/L et ou Hb < 11 g/dL qu'il y ait ou non adénopathies, splénomégalie hépatomégalie	2	8 %

8.2 Marqueurs sériques pronostiques

Certains marqueurs sériques sont le reflet de la masse tumorale. Leur facilité d'accès, par simple prélèvement sanguin, constitue leur principal avantage. Cependant, en pratique, l'application clinique est délicate. En effet, les méthodes de mesures ne sont pas standardisées, les résultats sont parfois contradictoires et manquent de spécificité. Ces marqueurs, bien que très intéressants, sont donc peu utilisés en routine hormis la $\beta 2$ microglobuline (CRAMER, et al., 2011) (VERONESE, et al., 2008).

- **La Lactate Déshydrogénase (LDH)** : c'est une enzyme présente dans tous les tissus de l'organisme humain. Elle est particulièrement riche dans les hématies, le myocarde, le rein, le foie et les muscles squelettiques. Son taux doit être inférieur à 248 UI/L. Compte tenu de l'universalité de la répartition de cette enzyme, son augmentation ne sert le plus souvent qu'à indiquer le signe d'une souffrance cellulaire et que le patient présente une maladie à évolution active. C'est une enzyme cytoplasmique dont toute cytolyse, quelle que soit son origine, reflète une augmentation de son activité dans le sang. Celle ci peut révéler une AHAI ou une évolution en syndrome de Richter (EPSTEIN, 2012).
- **La $\beta 2$ microglobuline** : c'est une protéine extracellulaire synthétisée dans toutes les cellules de l'organisme, notamment les lymphocytes et les cellules tumorales lorsqu'elles sont présentes. Chez les patients à un stade avancé de la maladie, son augmentation reflète une charge tumorale élevée ainsi qu'une infiltration ganglionnaire et médullaire (HALLEK, et al., 1996).
- **Le CD23 soluble** est un marqueur de surface des cellules de LLC-B. Sa forme soluble se caractérise comme un facteur de croissance, induisant la prolifération des lymphocytes B normaux et leucémiques. Il permet de distinguer les formes agressives des formes moins agressives. Son augmentation est de mauvais pronostic (VERONESE, et al., 2008).
- **La thymidine kinase** est une enzyme intervenant dans la réparation de l'ADN lors de sa synthèse. Dans les cellules en division on trouve sa forme prédominante alors qu'elle est absente dans les cellules quiescentes. Un taux élevé est associé à une progression rapide et aux stades évolués de la maladie (HALLEK, et al., 1996).

8.3 Le statut mutationnel des chaînes lourdes des immunoglobulines

L'étude du statut mutationnel des gènes codant pour la région variable des chaînes lourdes des IgVH (Immunoglobuline heavy chain variable), consiste à séquencer les gènes des immunoglobulines IgVH du clone monoclonal des lymphocytes B.

Ce séquençage permet de diviser les patients en deux groupes d'évolution bien distincte : les formes avec une mutation ayant un pronostic favorable et les formes sans mutation ayant un pronostic défavorable.

Des études transcriptomiques ont permis de mieux caractériser la cellule de la leucémie lymphoïde chronique. En effet, au départ l'hypothèse que les lymphocytes B de la LLC étaient des **lymphocytes naïfs** n'ayant pas rencontré l'antigène a été posée. C'était-à-dire qu'il n'y avait pas de réarrangement des gènes des immunoglobulines.

Toutefois, la moitié des clones de LLC ont subi un réarrangement somatique de leurs immunoglobulines de surface. On peut donc en déduire que certains clones ont pour origine un **lymphocyte post centre germinatif ou mémoire**. Il y a alors une mutation somatique avec un pronostic favorable associé. En revanche, pour les cellules B naïves qui n'ont jamais rencontré leur antigène, elles ne présentent pas de mutations somatiques, entraînant un pronostic défavorable.

Toutefois, ce séquençage reste difficile, long, coûteux et n'est donc pas réalisé en routine. On va préférer d'autres marqueurs dérivés dont les méthodes d'obtention sont plus standardisées (KÜPPERS, 2005) (LEBLOND, 2009).

8.4 Marqueurs de substitution à l'étude du statut mutationnel des IgVH

L'étude de marqueurs biologiques récents comme la protéine kinase **ZAP-70** (Zeta Associated Protein 70) et **CD38** permet de déterminer le pronostic à long terme d'un patient atteint de LLC en alternative au statut mutationnel des gènes d'Ig qui est difficile à mesurer.

Le **CD38** est une glycoprotéine présente à la surface des lymphocytes tumoraux et témoin du passage du lymphocyte B naïf à B mémoire. Les patients avec IgVH non mutés tendent à exprimer le CD38, alors que chez les patients ayant un gène IgVH muté, le CD38 n'est exprimé que partiellement. Toutefois son expression est variable chez un même patient au cours de la maladie et ne correspond pas toujours au degré de mutation du gène IgVH. Cela

entraîne alors des réserves sur l'exploitation et la corrélation avec le statut mutationnel des Ig.

Le **ZAP-70** est une tyrosine kinase qui favorise le signal d'activation délivré par les récepteurs de surface des lymphocytes T (LT) et des cellules NK.

Cette protéine est rarement exprimée dans les lymphocytes B, on la retrouve cependant dans les lymphocytes B des personnes atteintes de LLC.

Son niveau d'expression est quantifiable par cytométrie en flux. Son étude a montré que les lymphocytes B de la LLC ayant des gènes IgVH non mutés exprimaient davantage le ZAP 70 que des cellules des gènes mutés. L'expression de la protéine ZAP 70 dans les lymphocytes B de LLC est donc associée à un mauvais pronostic (EVRARD, et al., 2005).

Ces analyses protéiques ne sont pas réalisées en routine.

8.5 Marqueurs cytogénétiques

On recherche systématiquement des anomalies cytogénétiques. En effet, même si ces aberrations ne sont pas spécifiques à la maladie et que leur analyse n'a pas de valeur diagnostique, elle a une importance dans le pronostic de la maladie et un impact dans les choix thérapeutiques. De plus, leur présence est très fréquente et représente 80% des cas (CRAMER, et al., 2011). Elles peuvent être présentes au moment du diagnostic ou survenir au cours de l'évolution de la maladie. Cela nécessite donc de répéter la recherche à chaque poussée évolutive de la maladie afin d'adapter le traitement.

La technique cytogénétique conventionnelle (ou caryotype) est plutôt limitée dans le cas de la LLC par le fait du faible index mitotique des populations clonales de la LLC-B. Elle ne détecte les anomalies que dans 40 à 50% des cas, surtout si elle est utilisée avec des stimulants des lymphocytes B et T.

Au fur et à mesure des années, les méthodes ont évolué, se voulant plus précises et complémentaires. C'est le cas avec le développement de l'hybridation par fluorescence in situ (FISH). Cette technique permet la détection des anomalies à la fois sur chromosomes métaphasiques et sur noyaux interphasiques, contrairement au caryotype qui ne le permet qu'en métaphase. Elle utilise des amorces génomiques d'ADN permettant d'analyser un plus grand nombre de cellules, de confirmer des anomalies mises en évidence au caryotype mais également des anomalies cryptiques non détectées par la cytogénétique conventionnelle. Sa sensibilité étant plus forte, elle peut déceler jusqu'à plus de 80% des anomalies (CAZIN, 2003).

Ces dernières sont plus fréquemment des déséquilibres génomiques que des translocations, avec plus de délétions que de gains, pouvant être soit isolées soit associées entre elles.

Il y a quatre principaux types de mutations :

- La **délétion 13q14** : c'est la plus courante des anomalies, on la retrouve dans 55 à 65% des cas. Cette délétion, si elle est isolée, est associée à un bon pronostic avec le meilleur taux de survie (médiane de survie de 133 mois), supérieur à celui des patients avec un profil cytogénétique normal (NGUYEN-KHAC, 2010) (DÖHNER, et al., 2000).
- La **délétion 11q22-23** : elle représente 15 à 20% des cas. Elle est retrouvée chez les sujets plus jeunes avec une forte masse tumorale, notamment avec des adénopathies volumineuses et une évolution rapide de la maladie (DÖHNER, et al., 1997). Elle est donc de mauvais pronostic. Au cours de cette délétion, il y a notamment perte du gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), gène suppresseur de tumeur, qui a un rôle crucial dans la signalisation des dommages à l'ADN (Acide Desoxyribo Nucléique). Il permet l'activation de la voie p53 dans le cadre de la réponse aux cassures doubles brins de l'ADN (NGUYEN-KHAC, 2010).
- La **trisomie 12** : elle se retrouve dans environ 15% des cas. Au niveau cytologique, elle est très souvent associée à des atypies avec notamment la présence de polymphocytes, ainsi qu'à un profil phénotypique particulier avec un score de Matutes inférieur à 4 (forte intensité d'expression de FMC7 et de l'Ig de surface) (DÖHNER, et al., 2000) (LETESTU, et al., 2006).
- La **délétion 17p13** : elle représente quant à elle 6 à 10% des patients. Elle est associée à un mauvais pronostic et à une chimiorésistance (notamment aux analogues de purines). Cette perte d'une partie ou de tout le bras court du chromosome 17 entraîne la délétion du gène suppresseur de tumeur TP53. Il code pour une protéine qui joue un rôle essentiel en induisant l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire après lésions de l'ADN. C'est-à-dire que lorsqu'il y a une lésion de l'ADN (comme dans un cancer), p53 va être activée et va déclencher l'apoptose, entraînant l'efficacité de la chimiothérapie avec l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN. Si par contre p53 est inactivée par une mutation dans le domaine de liaison de l'ADN, cela entraîne un défaut d'apoptose, une multiplication clonale et une chimiorésistance. De plus il a été démontré que même sans délétion, la mutation

seule du gène TP53 présente un pronostic défavorable et une résistance à la chimiothérapie. C'est pourquoi cette anomalie est importante d'un point de vue pronostic (CHEMINANT, 2009) (STILGENBAUER, et al., 2010).

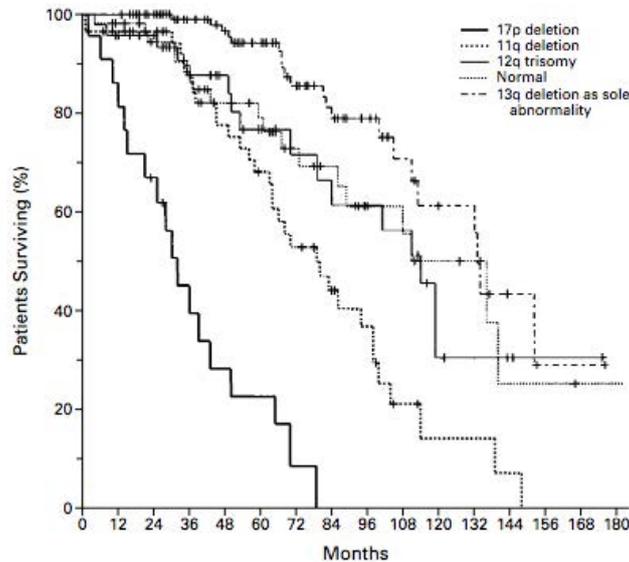


Figure 9 : Probabilité de survie selon le caryotype au diagnostic

Source : (DÖHNER, et al., 2000)

On peut également trouver de manière moins fréquente (5% des cas) une **délétion 6q21** (associée à une lymphocytose plus élevée et des adénopathies plus nombreuses), des translocations **t(11 ; 14)** et **t(14 ; 18)** dans moins de 2% des cas (NGUYEN-KHAC, 2010) (CAZIN, 2003).

Un caryotype pour lequel on observe la présence de trois anomalies non apparentées est qualifié de **caryotype complexe**. C'est également un facteur de mauvais pronostic (NGUYEN-KHAC, 2010).

8.6 Mutations récurrentes

Plus récemment, le développement de techniques de nouvelle génération a permis la mise en évidence de certaines mutations récurrentes dans la LLC. Leur recherche ne fait pas partie du bilan initial mais seulement en cas d'essai thérapeutique.

On peut en citer quatre :

- La mutation **NOCTH1** : dans environ 15% des cas, elle est associée fréquemment au syndrome de Richter (FABBRI, et al., 2011).
- La mutation **SF3B1** (Splincing Factor 3b, Subunit 1) : chez environ 10% des patients, associée à des formes agressives (QUESADA, et al., 2012).

- La mutation **BIRC3** (Bacuviral IAP Repeat Containing 3) : chez moins de 5% des patients, et dans 25% des patients réfractaires à la fludarabine (ROSSI, et al., 2012).
- La mutation **MYD88** (Myeloid Differentiation primary response 88) : dans 4% des cas, elle est associée à la présence d'une délétion 13q et de façon exclusive à un statut mutationnel des IgVH mutées (MARTINEZ-TRILLOS, et al., 2014).

Ces mutations ont un pronostic défavorable à part la mutation MYD88.

8.7 Autres facteurs pronostiques

Parmi les autres paramètres de pronostiques utiles, il faut mentionner l'expression élevée de la **LipoProtéine Lipase** (LPL), le **taux de prolymphocytes** circulants, **l'infiltration médullaire** et le **temps de doublement des lymphocytes** (TDL).

En résumé :

Tableau VI : Principaux facteurs pronostiques de la LLC

PARAMETRES	PRONOSTIC FAVORABLE	PRONOSTIC DEFAVORABLE
Classiques		
Stade selon Binet	A	B, C
Temps de doublement des lymphocytes	> 12 mois	< 12 mois
Marqueurs sériques de prolifération : - Thymidine kinase - β2 microglobuline - CD23 soluble	Normaux	Elevés
Infiltration médullaire	Non diffuse	Diffuse
Prolymphocytes dans le sang	< 10%	> 10%
Nouveaux		
IgVH	Mutées	Non mutées
ZAP 70	Négative	Positive
CD38	< 20 %	> 20 %
Cytogénétique	Absence d'anomalie del(13q) isolée	del(11q) del(17p) Trisomie 12 Translocations Anomalies complexes
Mutations	MYD88	SF3B1 NOCTH1 BIRC3

9. Complications - Transformation de la maladie

La LLC est une maladie dont l'évolution se résume le plus souvent à un passage du stade A au stade B, puis au stade C. Toutefois, même si elle peut demeurer stable de longues années, il peut arriver qu'elle soit entachée de multiples complications mettant en jeu le pronostic vital.

9.1 Complications infectieuses

Les pathologies infectieuses sont la principale cause d'hospitalisation et de décès chez le patient atteint d'une LLC.

Elles sont donc fréquentes, d'origine bactérienne, virale ou opportuniste dans un stade avancé. Ces infections peuvent toucher l'appareil respiratoire ou sévir avec un tropisme rénal et urogénital ou en évoluant en septicémie. Elles vont également s'aggraver dans un contexte d'immunodépression. Leur risque d'apparition est également plus élevé suivant le nombre de lignes de chimiothérapie, le stade de la maladie et si une corticothérapie est associée.

Ces complications sont dans la plupart des cas la conséquence d'un **déficit de l'immunité humorale**, marqué par une hypogammaglobulinémie qui peut être corrélée au stade et à la durée de la maladie. Ce déficit se définit le plus souvent par des infections respiratoires et oropharyngées parfois sévères, dues à des germes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Elles peuvent être aussi liées à un **déficit de l'immunité cellulaire**, qui est favorisé par l'utilisation des traitements à base de corticoïdes et d'analogues des purines comme la fludarabine.

Elles sont alors associées à des infections virales portées par la famille des *Herpesvirus* (*Herpes simplex* ou VZV, virus varicelle-zona) et des pneumopathies à *Cytomegalovirus*, mais également fongiques avec *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus*.

A un stade plus avancé, le patient peut aussi présenter des infections parasitaires dues à des protozoaires, notamment à *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis carinii*.

Enfin, des infections, bactériennes et fongiques, peuvent être contractées à la suite d'une **neutropénie chronique** qui est le plus souvent chimio-induite et due à l'insuffisance médullaire (HAS, 2011) (COMAN, et al., 2011) (SISMEIRO, et al., 2012).

9.2 Cytopénies et auto-immunité

9.2.1 Origines

Dans la LLC, les cytopénies peuvent être d'origine **auto-immune** ou secondaires à l'**infiltration médullaire**. Toutefois, dans la classification de Binet et de Rai ces complications ne font qu'un.

Les cytopénies immunes observées au cours de la LLC sont : l'anémie hémolytique auto-immune (AHA), le purpura thrombopénique immunologique (PTI), l'érythroblastopénie et le syndrome d'Evans qui regroupe PTI et AHA.

L'anémie et la thrombopénie dues à l'envahissement de la moelle osseuse se retrouvent plutôt tardivement, alors que les complications auto-immunes peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie. De plus, connaître l'origine de la cytopénie a un impact sur le pronostic et le traitement de la LLC. En effet, il a été démontré que les patients étant à un stade C de la maladie avec une cytopénie auto-immune associée, ont une survie globale meilleure que les patients en stade C avec une infiltration médullaire. (cf **Figure 10**)

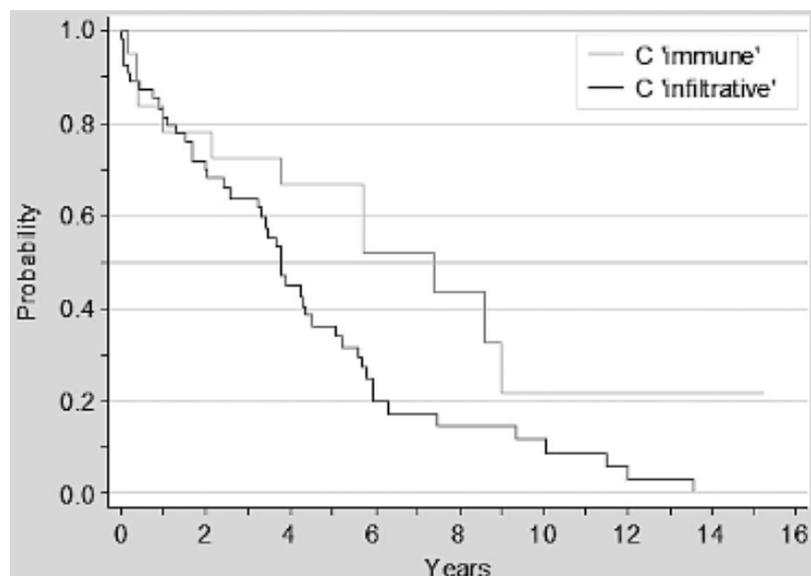


Figure 10 : Survie des patients atteints de LLC en stade C (secondaire à une cytopénie auto-immune versus secondaire à une infiltration médullaire)

Source : (MORENO, et al., 2010)

Il existe également une corrélation entre les facteurs pronostiques de la maladie et la présence de cytopénie auto-immune. Parmi elles, l'AHA et le PTI sont plus facilement retrouvés à un stade avancé, chez des patients plus âgés avec un profil plus grave : expression élevée de ZAP-70, une β_2 microglobuline élevée et un statut mutationnel non muté des IgVH (HODGSON, et al., 2011).

9.2.2 Anémie Hémolytique Auto Immune (AHAI)

L'AHAI est définie par la destruction des globules rouges via des auto-anticorps dirigés contre des antigènes de surface des hématies.

Elle représente environ 5% des patients et apparaît soit au début de la LLC soit en cours d'évolution. Elle peut être notamment provoquée par la prise de médicament comme la fludarabine, fréquemment utilisée dans le traitement de la LLC.

Le diagnostic biologique se fait par des marqueurs :

- D'une **anémie** normochrome normocytaire ou macrocytaire régénérative tout d'abord avec une concentration décroissante d'hémoglobine, accompagnée d'une hypochromie, d'une anisocytose au frottis et d'une élévation des réticulocytes.
- Puis d'une **l'hémolyse** avec l'effondrement de l'haptoglobuline, une augmentation de la bilirubine libre et des LDH.

Le diagnostic spécifique est démontré par la positivité du test à l'antiglobuline direct vu précédemment.

Les signes cliniques de la maladie sont dus d'une part à la diminution du taux d'hémoglobine avec un syndrome anémique, d'autre part, par l'hémolyse elle même : en effet, elle entraîne généralement un ictère sous conjonctival et/ou cutanéomuqueux. On peut également noter une splénomégalie (SISMEIRO, et al., 2012) (MémoBio, 2012).

9.2.3 Autres manifestations auto-immunes

On recense dans 2% des cas un **purpura thrombopénique immunologique (PTI)** (SISMEIRO, et al., 2012).

Il se définit par un dérèglement du système immunitaire aboutissant à la production d'anticorps dirigés contre les propres plaquettes du patient et donc à leur destruction. La thrombopénie, pouvant survenir de façon plus ou moins rapide et plus ou moins importante, expose ainsi le patient à la survenue d'hémorragie. Il peut survenir aux différents stades de la maladie (GODEAU, 2014).

Une **érythroblastopénie auto-immune** est également possible même si elle est rare. Son diagnostic est cependant délicat à établir car l'interprétation de l'érythroblastopénie est difficile (ARNOULET, et al., 2006).

9.3 Syndrome de Richter

Le syndrome de Richter est la transformation de la LLC en un **lymphome agressif**, le plus souvent en **lymphome B à grande cellules** (90-95%), beaucoup plus rarement en **lymphome hodgkinien**. Il survient chez 2 à 10% des patients atteints de LLC.

Dans environ 80% des cas, le syndrome de Richter est issu du clone de la LLC sous jacent, et dans 20% des cas (dont les transformations de Hodgkin) il est développé à partir d'un clone indépendant. Les patients avec un syndrome de Richter non clonalement relié à la LLC ont un meilleur pronostic (survie moyenne de 62 mois) que les autres patients qui ont une durée médiane de survie de 8 à 14 mois (PARIKH, et al., 2014).

Cette complication est souvent annoncée par une altération rapide de l'état général, une fièvre sans infection apparente, des sueurs nocturnes, un amaigrissement, une augmentation rapide et asymétrique du volume d'un ou plusieurs ganglions. Au niveau biologique, il existe fréquemment une hausse du taux de LDH (reflet d'un syndrome tumoral et d'une souffrance cellulaire), une pancytopenie et parfois une hypercalcémie par augmentation de la résorption osseuse.

La confirmation du diagnostic est fondée sur l'examen anatomopathologique d'un ou de plusieurs ganglions suspects. En effet, la ponction et ou la biopsie de ces adénopathies mettent en évidence une prolifération de grandes cellules B blastiques ou bien la présence d'une prolifération plus polymorphe avec des cellules de Reed-Sternberg dans le cas d'un lymphome Hodgkinien. Le TEP scanner a dans ce cas un intérêt dans le choix de l'adénopathie à biopser (BROUET J-C, 2003) (SISMEIRO, et al., 2012).

Plusieurs facteurs pronostiques sont associés à la survenue du syndrome de Richter : un stade avancé, l'expression de ZAP70 ou CD38, la présence d'une délétion 11q ou 17p ou d'une mutation NOCTCH1 comme nous l'avons vu précédemment.

Le pronostic associé est d'autant plus péjoratif que les traitements (une polychimiothérapie combinée à l'immunothérapie pour les formes agressives) ne sont que partiellement efficaces ou mal tolérés avec des cytopénies sévères (COMAN, et al., 2011).

9.4 Autres leucémies

L'acutisation **en leucémie aigue** est très rare, elle représente en effet moins d'un pourcent des cas. Il est de plus difficile de dire s'il s'agit d'une transformation propre à la LLC, d'une

seconde maladie, ou si elle survient consécutivement à une chimiothérapie (notamment suite à un traitement prolongé au chlorambucil).

La leucémie lymphoïde chronique peut parfois se transformer graduellement en **leucémie prolymphocytaire** ou leucémie de Galton. C'est-à-dire que plus de 55% des cellules circulantes sont plus jeunes, de type prolymphocytes. L'augmentation se fait généralement de façon progressive et peut aller jusqu'à 100 G/L (PAILLAT, 2004) (Encyclopédie Médicale Medix, 2014).

9.5 Autres tumeurs solides

Le risque carcinogène chez les sujets atteints de LLC est plus important que chez des sujets témoins de même âge et de même sexe. En effet, on note classiquement une augmentation de l'incidence de tumeurs solides. La leucémie lymphoïde chronique est souvent associée à des mélanomes, des sarcomes, des cancers du poumon, de la prostate ou du colon et à des cancers cutanés.

Il semblerait que l'altération de l'immunité anti tumorale et la chimiothérapie utilisée soient responsables de cette sensibilité aux néoplasies secondaires (BROUET J-C, 2003).

PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Même si la leucémie lymphoïde chronique ne peut pas être guérie au sens propre, son approche thérapeutique s'est complètement transformée au fil des années. Son objectif est passé du contrôle des symptômes, du retardement de la progression et de la réduction de la masse tumorale à la recherche d'une réponse maximale. Durant des décennies, les protocoles standards étaient de la chimiothérapie avec des médicaments cytotoxiques. Puis vint la première révolution thérapeutique dans les années 2000 avec l'élaboration de nouvelles combinaisons médicamenteuses, l'immunochimiothérapie, incluant les anticorps anti CD-20 comme le rituximab. Par ailleurs, l'intraveineux fait place peu à peu à la voie orale, d'autres thérapies ciblées se développent, changeant ainsi fondamentalement l'approche clinique pour le traitement de la LLC et sa gestion.

Nous considérons dans cette partie que le diagnostic de la LLC-B a été établi avec certitude et pris en charge selon le stade A, B ou C de la classification de Binet.

1. Choix de la prise en charge : surveillance ou traitement ?

1.1 Selon le stade

Le diagnostic de cette pathologie n'induit pas pour autant la mise en place d'un traitement, mais seulement quand celui-ci s'avère nécessaire. En effet, la LLC est souvent présentée comme la maladie « des trois tiers ».

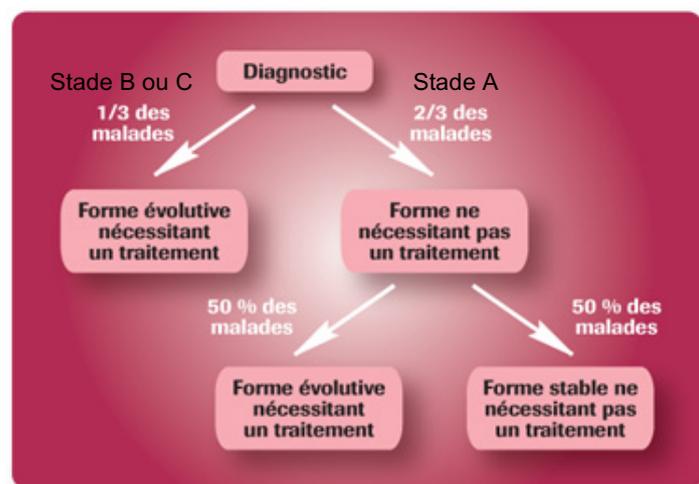


Figure 11 : Les trois tiers de la LLC

Source : d'après (SILLC, 2015)

En résumé, les patients au stade B évolutif ou C, soit un tiers des malades, recevront un traitement. Quant aux patients au stade A, la moitié d'entre eux n'auront jamais besoin de traitement, alors que ceux de l'autre moitié devront être traités s'il existe des signes de progression de la maladie.

Même s'il n'y a pas de prise en charge au stade A, cela reste une phase d'observation dans laquelle une surveillance étroite est primordiale. On parle alors du principe *primum non nocere*.

Une des raisons du choix de l'abstention thérapeutique est tout d'abord que du fait que la maladie touche principalement des sujets âgés. On estime qu'à ce stade la mise en place d'un traitement ne prolonge pas la survie globale du patient comparé à des personnes d'une même classe d'âge. De plus, il a été démontré une fréquence accrue de cancers épithéliaux suite à un traitement trop précoce au regard des patients n'ayant pas reçu de traitement (DIGHIERO, et al., 1998).

Il existe également un risque de contribuer à l'émergence de la progression de sous clones résistants via des pressions génétiques comme par exemple la mutation TP53.

Pour permettre de juger au mieux la nécessité de l'instauration ou non de traitement, l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) a mis en place des critères standardisés suivant le **caractère évolutif et actif de la maladie**.

Il y aura une prise en charge thérapeutique si le patient présente au moins un de de ces critères (HALLEK, et al., 2008):

- La présence de signes généraux :
 - Une perte de poids involontaire supérieure ou égale à 10% du poids du corps au cours des six derniers mois
 - Une asthénie intense gênant l'activité professionnelle ou habituelle (échelle de performance ECOG Eastern Cooperative Oncology Group égale ou supérieure 2 cf **Annexe 1**)
 - Une fièvre supérieure à 38°C depuis plus de deux semaines sans infection évidente
 - Des sueurs nocturnes depuis plus d'un mois sans autre étiologie
- Une insuffisance médullaire avec apparition ou aggravation de cytopénies : anémie et/ou thrombopénie
- Une splénomégalie volumineuse (avec un débord sous-costal d'au moins 6 cm) ou progressive ou symptomatique
- Des adénopathies massives (au moins 10 cm) ou progressives ou symptomatiques

- Une progression de la lymphocytose avec augmentation de plus de 50 % sur deux mois ou un TDL inférieur à six mois avec un taux de lymphocytes sanguins supérieur à 30G/L
- Une cytopénie auto-immune (AHA1 ou PTI) ne répondant pas à la corticothérapie

1.2 Selon le « fitness » du patient

Outre le stade de la maladie et son caractère évolutif, les décisions thérapeutiques sont influencées également par la cytogénétique, notamment la délétion 17p ou la mutation TP53 mais aussi par ce que l'on appelle le « **fitness** » du patient.

L'âge en lui-même n'est pas un critère, c'est l'état général autrement appelé « fitness » qui sera important de déterminer.

Cette notion regroupe la présence ou non de comorbidités : une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, une maladie respiratoire obstructive etc. qui entre autres choses orienteront par la suite le choix de la prise en charge thérapeutique.

De plus, nous avons vu que la LLC était une pathologie du sujet âgé. Cette population étant hétérogène, il est nécessaire d'évaluer la fragilité et les comorbidités des patients avant d'entreprendre une stratégie thérapeutique. A ce jour, il n'existe pas d'outil d'évaluation gériatrique spécifique aux patients atteints de LLC, même si toutefois certains peuvent être utilisés. En effet, un groupe de travail allemand utilise une évaluation basée sur la fonction rénale et le score CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) (cf **Annexe 2**). Les patients sont ainsi classés en fonction de leur « fitness » suivant les catégories « go », « slow go », et « no go » (GOEDE, et al., 2011).

On distingue alors les patients dit « **fit** », ayant une espérance de vie normale, sans comorbidité et capables de tolérer des traitements lourds. L'objectif est d'augmenter les rémissions complètes grâce à une thérapeutique choisie en fonction du profil génétique de chacun des patients. Ils sont éligibles à un traitement standard d'immunochimiothérapie et entrent dans la catégorie « **go** ».

Les sujets « **unfit** » quant à eux présentent des comorbidités, une réduction du performance status, ne pouvant pas tolérer une immunochimiothérapie intensive. Ils appartiennent à la catégorie « **slow go** ». Le but du traitement est avant tout de privilégier une bonne qualité de vie en maintenant une activité anti-leucémique, sans pour autant chercher à obtenir la réponse considérée comme optimale chez les sujets « fit ».

Enfin, les patients « **frail** » sont des sujets fragiles, avec une forte diminution de l'espérance de vie et des comorbidités sévères. L'approche est palliative (« **no go** »), avec un contrôle de la maladie et de ses symptômes (LEBLOND, et al., 2009).

2. Bilan pré-thérapeutique

La stratégie thérapeutique est définie en s'appuyant sur les référentiels de bonnes pratiques et en accord avec le patient. Le compte rendu est transmis au médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (HAS, 2011).

Le bilan pré-thérapeutique est réalisé en **cas d'initiation de traitement**. Il est nécessaire et important afin d'identifier certaines anomalies défavorables ou inéligibilités à certains traitements pour orienter au mieux la stratégie thérapeutique (SFH, 2009) (AURRANT, et al., 2013) (HAS, 2011).

Bilan clinique :

- Index ECOG
- Recherche de comorbidités

Bilan biologique :

- Clairance et créatinine
- Bilan d'hémolyse : dosage de l'haptoglobuline, bilirubine libre, LDH et le test de Coombs
- Sérologies des hépatites B et C
- Bilan hépatique
- Recherche d'anomalies cytogénétiques par FISH : notamment la délétion 17p
- Si possible recherche de mutation TP53

Bilan radiologique :

- Scanner thoraco-abdominal et pelvien

Des examens complémentaires sont recommandés dans le cadre d'une inclusion dans un **essai clinique** :

- Le statut mutationnel des IgVH
- Les marqueurs de prolifération : taux sérique de thymidine kinase, CD23 soluble
- L'expression de ZAP-70 et CD38

- Le caryotype des lymphocytes sanguins
- FISH avec recherche de délétion 13 et trisomie 12
- La congélation des cellules lymphoïdes

3. Moyens thérapeutiques actuels/conventionnels

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique a beaucoup évolué durant ces dernières décennies.

Nous sommes passés de protocoles de chimiothérapie classique, bloquant la reproduction et la division des cellules, à l'immunochimiothérapie, combinaison de cytotoxiques et d'anticorps monoclonaux agissant directement à la surface de la cellule, à d'autres thérapies ciblées de plus en plus spécifiques, ciblant des voies intracellulaires propres au développement tumoral (HOERNI, et al., 2011).

Lorsque l'indication du traitement est posée et que les facteurs pronostiques ont été évalués, le choix du traitement de première ligne prendra en compte : des critères d'âge, de comorbidités et du statut p53. Dans cette partie, nous aborderons la stratégie médicamenteuse de première ligne suivant le « fitness » du patient, et ce avant l'arrivée des innovations thérapeutiques que nous traiterons plus loin dans ce travail.

FCR* : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab

RB** : Rituximab + Bendamustine

AC*** : Anticorps

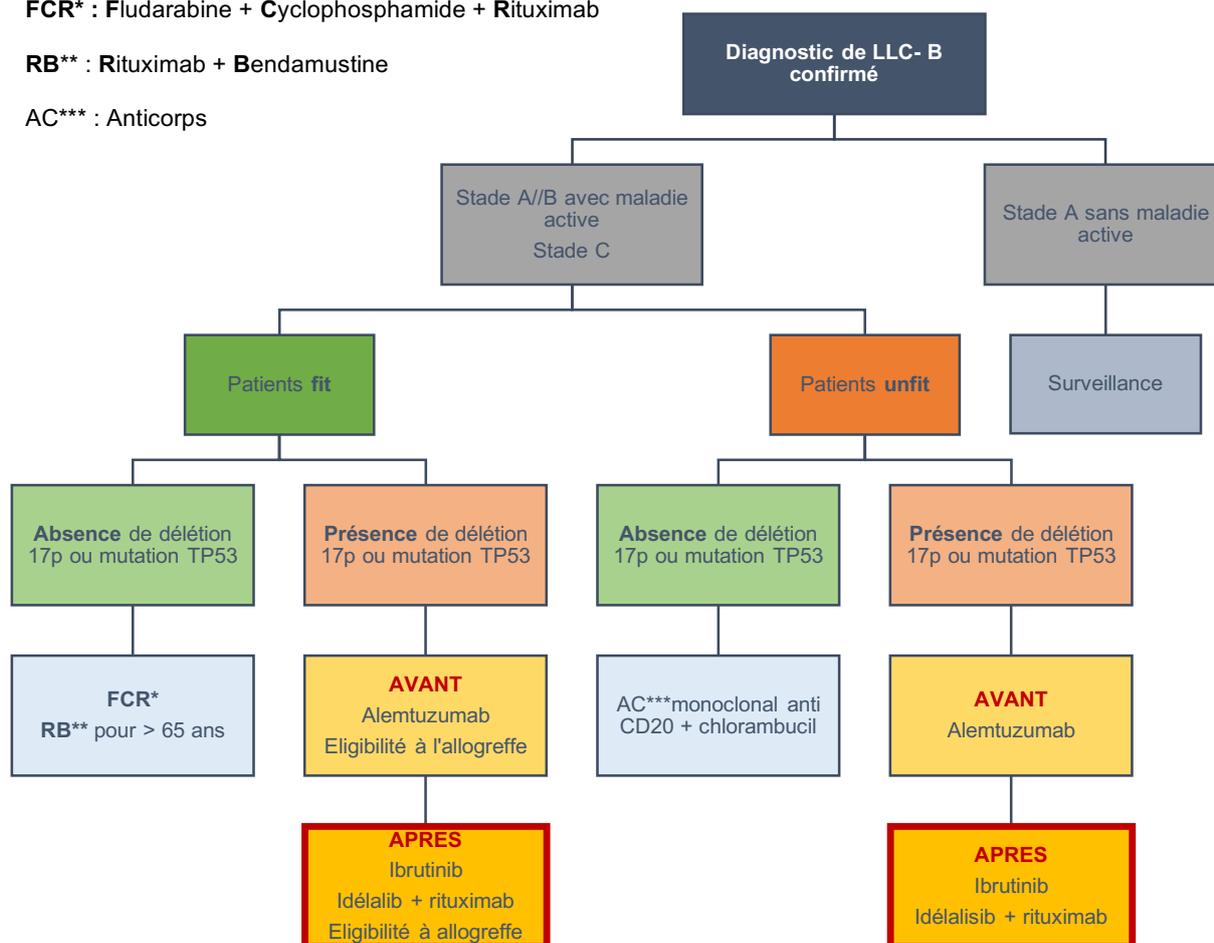


Figure 12 : Algorithme thérapeutique de première ligne de la LLC

Source : d'après (EICHHORST, et al., 2015)

3.1 Pour un patient « fit »

Pour un patient avec un bon état général sans comorbidité, l'immunochimiothérapie associant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab est aujourd'hui le traitement standard de référence de la LLC.

Toutefois, pour des patients inéligibles ou résistants à la fludarabine ou ayant une délétion 17p, une approche thérapeutique différente est nécessaire : l'association du rituximab et de la bendamustine, ou l'utilisation « avant » de l'alemtuzumab et « après » des nouvelles drogues auxquelles nous nous intéresserons après.

3.1.1 Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab : FCR

Depuis 2007 le **FCR**, c'est-à-dire la combinaison de chimiothérapie (**F**ludarabine et **C**yclophosphamide) et d'immunothérapie (**R**ituximab) est le traitement conventionnel de première ligne chez les patients en bonne forme physique.

Différentes études ont amené à cette conclusion.

Le chlorambucil, un agent alkylant, a d'abord été durant quarante ans le traitement de référence de la LLC. Toutefois, on a montré que la fludarabine avait une efficacité et un taux de réponse supérieurs ainsi qu'une survie sans progression plus longue (RAI, et al., 2000).

Puis dans l'étude CLL4, le German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GCLLSG) a analysé la fludarabine en monothérapie versus la fludarabine associée au cyclophosphamide. La polychimiothérapie présentait à la fois un meilleur taux de réponse, de qualité de réponse et de survie sans progression (EICHHORST, et al., 2006).

Ce même groupe a démontré dans l'étude CLL8 que l'association FCR était supérieure à FC (**F**ludarabine, **C**yclophosphamide). En effet, elle permet une survie sans progression de dix mois supplémentaires par rapport au schéma FC. Le taux de rémission lui a doublé (44% vs 22%) (HALLEK, et al., 2010).

C'est ainsi que le protocole FCR s'est imposé comme étant le « gold standard » pour les patients ayant un bon état général et sans délétion 17p ou mutation TP53.

Les limites de cette immunochimiothérapie apparaissent en cas d'insuffisance rénale, de gros antécédents de signes infectieux et d'une anémie hémolytique active.

3.1.1.1 Fludarabine

Mécanisme d'action :

La fludarabine fait partie des agents cytotoxiques analogues des purines et notamment de l'adénosine.

Le phosphate de fludarabine (2-F-ara-AMP) est une prodrogue de la fludarabine qui est rapidement déphosphorylé en 2-F-ara-A inactif. Ce dernier est à son tour incorporé dans la cellule, puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase, en triphosphate actif, le 2-F-ara-ATP. Le dérivé obtenu joue un rôle de faux substrat : c'est un inhibiteur puissant de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. L'inhibition de la

synthèse d'ADN entraîne une réduction de la division cellulaire et l'induction de l'apoptose. On obtient alors l'action lymphotoxique souhaitée et un effet immunodépresseur prolongé. Son élimination étant principalement rénale, cela induit l'importance d'une fonction rénale efficace (Vidal, 2016).

Son indication de traitement selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

« Ce médicament est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients adultes ayant des réserves médullaires suffisantes.

Le traitement en première ligne de ce médicament doit uniquement être initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression» (HAS, 2005).

Modalités de délivrance et présentation :

Nom de spécialité : **Fludara®** (laboratoire Genzyme)

Il existe sous deux formes : la voie orale et la voie injectable.

- Voie orale :

Ce sont des comprimés de 10 mg rose saumon, deux conditionnements sont possibles :

→ 3 plaquettes de 5 unités (15 comprimés)

→ 4 plaquettes de 5 unités (20 comprimés)

Ce médicament est soumis à une **prescription initiale hospitalière**, valable six mois, réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. C'est un médicament qui nécessite une surveillance particulière.

Il est **disponible à l'officine**, appartient à la Liste I et remboursé à 100% par l'assurance maladie.

- Voie injectable :

C'est une poudre pour solution injectable dosée à 25 ou 50 mg/mL (génériqué pour le dosage à 25mg).

Les prescripteurs sont les mêmes que pour la voie per os, mais seules les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé sont autorisées à le dispenser.

Remarque : L'équivalence de la fludarabine orale/intraveineux (IV) est la suivante : pour 25 mg/m² en oral, cela correspond à 40 mg/m² en IV (HAS, 2005).

Les cytotoxiques ont des **interactions médicamenteuses communes** que nous pouvons citer et qui seront valables pour chacun (fludarabine, cyclophosphamide, chlorambucil) :

- Les vaccins vivants atténués et notamment une contre indication absolue avec le vaccin anti-morbilli (risque de maladie vaccinale mortelle)
- La phénytoïne : inducteur enzymatique diminution de l'action du cytotoxique et risque d'augmentation ou risque de convulsions
- Les immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus

Pour les hommes et les femmes en âge de procréer, l'administration de cytotoxiques nécessite une **contraception efficace durant tout le traitement et après le traitement** (six mois après arrêt).

Les contre-indications absolues à l'utilisation de la fludarabine sont (Vidal, 2016) :

- L'hypersensibilité à la fludarabine ou à un des excipients
- L'insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine < 30 mL/min
- L'anémie hémolytique décompensée

Principaux effets indésirables (BERTHOZAT, et al., 2014) (Vidal, 2016) :

- **Myélosuppression** : neutropénie, thrombopénie et anémie
- Toxicité hématologique dose dépendante : anémie hémolytique
- **Toxicité neurologique** : neuropathies, confusion, troubles visuels
- **Syndrome de lyse tumorale** (voir encadré ci dessous)
- **Infections** incluant : pneumonies, toux, fièvre, fatigue
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées
- Mucite, stomatite
- Oedèmes
- Rashes cutanés

Les nausées et les vomissements sont plus fréquents avec la forme orale que la forme IV, le relais par la forme injectable peut être envisagé pour éviter la perte d'efficacité du médicament.

SYNDROME DE LYSE Tumorale

Quand la masse tumorale est élevée et que l'on administre une chimiothérapie détruisant les cellules leucémiques, ces dernières vont libérer des composants cellulaires en grand nombre que les reins n'arriveront pas à évacuer rapidement dans le sang. Le syndrome tumoral se manifeste au niveau biologique par une hématurie, une hyperuricémie, une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie, une acidose métabolique, des cristaux d'urates dans les urines voire une insuffisance rénale.

La clinique peut être associée à des douleurs lombaires, des crampes musculaires, des nausées, des vomissements, des crises d'épilepsie.

Dans un tel contexte, une prophylaxie est mise en place : une bonne hydratation, une alcalinisation des urines (en buvant par exemple de l'eau de Vichy, riches en bicarbonates) et la prise d'allopurinol avant le début du traitement.

L'**allopurinol** (Zyloric®) va bloquer la xanthine oxydase et inhiber la formation d'acide urique. La rasburicase (Fasturtec®) peut être également utilisée, c'est un agent uricolitique puissant qui va catalyser l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné qui est hydrosoluble et facilement excrété par le rein dans les urines. C'est un médicament disponible à l'hôpital qui est réservé aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou au médecins compétents en cancérologie (Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées, 2013) (Vidal, 2016).

3.1.1.2 Cyclophosphamide

Mécanisme d'action :

Le cyclophosphamide est un agent cytotoxique alkylant, dérivé des moutardes à l'azote de type oxazophosphorine.

Il interagit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ces lésions entraînent des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN par des cassures simples ou doubles brins. Ces cassures aboutissent à l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN conduisant à l'apoptose de la cellule. Son action est cycle-dépendante, elle respecte les cellules en phase G₀ (Vidal, 2016).

Modalités de délivrance et présentation :

Nom de spécialité : **Endoxan®** (laboratoire Baxter).

Il existe également sous deux formes :

– **Voie orale :**

Ce sont des comprimés de 50 mg blancs conditionnés par flacon de 50 comprimés.

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou un médecin de ville.

Il est **disponible à l'officine**, appartient à la Liste I et remboursé à 100% par l'assurance maladie.

– **Voie injectable :**

C'est une poudre pour solution injectable en 500 et 1000 mg/mL.

Les prescripteurs sont les mêmes que pour la voie per os, mais seules les PUI des établissements de santé sont autorisées à le dispenser.

Les contre-indications absolues à l'utilisation du cyclophosphamide sont (BERTHOZAT, et al., 2014) (Vidal, 2016) :

- L'insuffisance médullaire sévère
- Les infections urinaires aiguës, les cystites hémorragiques préexistantes
- L'allergie connue au cyclophosphamide

Principaux effets indésirables (Vidal, 2016) (BERTHOZAT, et al., 2014) :

- **Toxicité hématologique** : surtout neutropénie, la thrombopénie est plus limitée
- **Alopécie**
- Nausées, vomissements
- Réactions allergiques : éruptions cutanées prurigineuses et ou desquamantes modérées
- Stomatite
- **Aménorrhée/azoospermie** parfois définitive
- **Cystite hémorragique** (voir encadré ci dessous)

CYSTITE HEMORRAGIQUE

La cystite hémorragique est une toxicité rénale spécifique qui est dose dépendante : cela est dû à l'accumulation d'un métabolite actif, l'acroléine. Afin de l'éviter, il faut privilégier une **hydratation abondante** par voie orale ou parentérale et si nécessaire une prévention juste avant par l'**Uromitexan®** (mesna) qui est un protecteur vésical et chélateur de l'acroléine.

3.1.1.3 Rituximab

Mécanisme d'action :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de type I, composé d'un anticorps murin et dirigé spécifiquement contre l'antigène CD20 humain.

Les régions variables des chaînes lourdes et légères de cette immunoglobuline (Fab) sont d'origine murine, les régions constantes (Fc) sont quant à elles d'origine humaine.

L'antigène CD20 est composé de deux boucles extracellulaires. Il se retrouve à la surface des cellules normales (du stade pré-B au B matures) et malignes mais est absent à la surface des cellules hématopoïétiques, des progéniteurs B, des plasmocytes et des autres tissus normaux.

Le fragment Fab du rituximab se lie de façon spécifique à la boucle extracellulaire la plus grande de CD20 des cellules B et pré-B. Le fragment Fc peut quant à lui générer des fonctions immunitaires qui entraînent la lyse des lymphocytes (CAPIETTO, et al., 2010).

C'est ainsi que le rituximab repose sur trois mécanismes d'action (cf **Figure 13**) :

- **La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)** : elle passe par un ou plusieurs des récepteurs aux fragments constants des Ig présentes notamment à la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK (GLENNIE, et al., 2007).
- **La cytotoxicité dépendante du complément (CDC)** qui fait intervenir la liaison du fragment C1q (DRANOFF, 2004).
- **La mort cellulaire directe** des cellules leucémiques par apoptose.

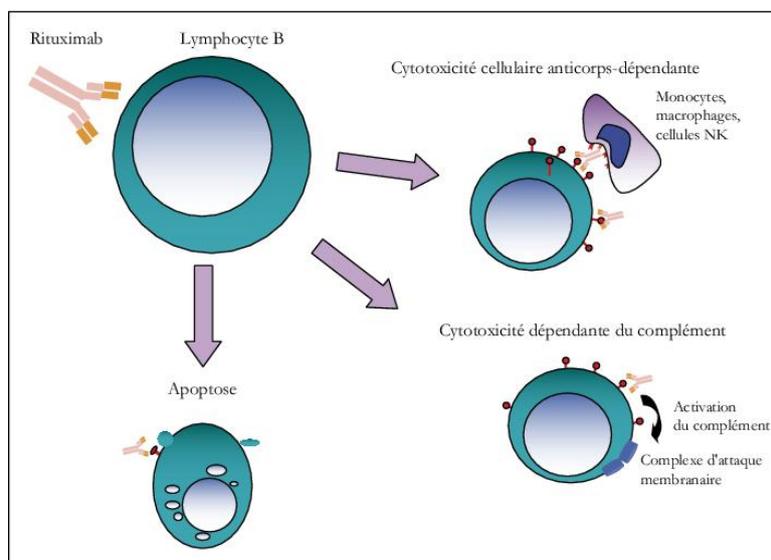


Figure 13 : Mode d'action du rituximab

Source : (DALLE, et al., 2007)

Son indication de traitement selon l'AMM :

Le rituximab est indiqué « en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechutes réfractaires » (Vidal, 2016).

Modalités de délivrance et présentation :

Nom de spécialité : **MabThera**® (laboratoire Roche).

Les médicaments comme le rituximab s'administrent par voie injectable et ne sont disponibles qu'à l'usage hospitalier et sont administrés selon un circuit sécurisé : ils sont préparés en unité de reconstitution des chimiotoxiques.

La voie sous cutanée existe depuis deux ans pour le rituximab mais n'a pas pour l'instant pas reçu d'AMM pour la LLC.

Les contre-indications absolues à l'utilisation du rituximab sont (Vidal, 2016) :

- L'hypersensibilité au rituximab ou aux protéines d'origine murine
- Les infections sévères évolutives
- Un déficit immunitaire sévère

Principaux effets indésirables :

- **Réactions liées à la perfusion** : syndrome de relargage de cytokines (voir encadré), syndrome de lyse tumorale, réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité
- Toxicité hématologique : thrombocytopénie, neutropénie
- Toxicité pulmonaire : infiltrat interstitiel
- Toxicité immunologique : hypogammaglobulinémie (infections)

(SISMEIRO, et al., 2012) (Commission européenne, 2016)

SYNDROME RELARGAGE DE CYTOKINES

Les patients avec une masse tumorale importante ou un nombre élevé de lymphocytes (25 G/L) sont plus sujets à cette réaction. Elle apparaît généralement pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la perfusion.

Ce syndrome présente le tableau clinique suivant : dyspnée sévère, bronchospasme, hypoxie, accompagnés de fièvre, de frissons, de tremblements, d'urticaire et d'angioœdèmes. La prévention de cette complication nécessite une perfusion lente du rituximab, avec une augmentation du débit de perfusion par palier.

Elle est associée à une prophylaxie médicamenteuse (paracétamol et antihistaminique) une heure avant le début de la perfusion (TOURNAMILLE, et al., 2005).

3.1.1.4 Schémas thérapeutiques

Le protocole FCR comporte six cycles à 28 jours d'intervalle comme décrits ci dessous.

Les schémas thérapeutiques diffèrent par la modalité de prise de la fludarabine et du cyclophosphamide qui peuvent être administrés soit par voie orale, soit par voie intraveineuse. La différence de doses du rituximab entre le cycle 1 et les autres est expliquée pour éviter le syndrome de relargage des cytokines.

Voie intraveineuse :

– Fludarabine :	25 mg/m ² /j	J2 à J4 du 1 ^{er} cycle
		J1 à J3 du cycle 2 au cycle 6
– Cyclophosphamide :	250 mg/m ² /j	J2 à J4 du du 1 ^{er} cycle
		J1 à J3 du cycle 2 au cycle 6
– Rituximab :	375 mg/m ²	J1 du 1 ^{er} cycle
	500 mg/m ²	J1 du cycle 2 au cycle 6

Voie orale :

– Fludarabine :	40 mg/m ² /j	J1 à J3
– Cyclophosphamide :	250 mg/m ² /j	J1 à J3
– Rituximab :	375 mg/m ²	J1 du 1 ^{er} cycle
	500 mg/m ²	J1 du cycle 2 au cycle 6

(Onco LR, 2015)

Pour les patients de plus de 65 ans, le FCR peut être « allégé » : quatre cures au lieu de six. Pour les patients avec une lymphocytose importante ou en cas de forte masse tumorale, une prémédication de méthylprednisolone par voie intraveineuse est recommandée et les doses de rituximab peuvent être au départ plus faibles avec des paliers de vitesse croissants et des cures qui s'étalent sur cinq jours.

3.1.2 Rituximab + Bendamustine : RB

La combinaison de rituximab et de bendamustine est une alternative au protocole FCR pour les patients de plus de 65 ans ou ayant une insuffisance rénale sévère les rendant inéligibles à la fludarabine (AURRANT, et al., 2013).

En effet, cette association a l'avantage de pouvoir être administrée en cas d'insuffisance rénale sans avoir besoin de diminuer les doses.

Une analyse rétrospective (CLL10) a été réalisée auprès de 279 patients (avec un âge médian de 70 ans) atteints d'une LLC. Le taux de réponse globale après six cycles de RB obtenu est de 86,4% avec taux de survie sans progression à deux ans de 69,9%.

Elle présente également une toxicité hématologique et des complications infectieuses moindre qu'avec FCR, d'où son intérêt pour les sujets plus âgés (GENTILE, et al., 2016).

3.1.2.1 Bendamustine

Mécanisme d'action :

« Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant anti-tumoral possédant une action antinéoplasique et cytocide essentiellement basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin ou double brin. Les fonctions de matrice de l'ADN, sa synthèse et sa réparation sont par conséquent rendues déficientes » (Vidal, 2016).

Son indication de traitement selon l'AMM :

La bendamustine est indiquée en « traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée » (Vidal, 2016).

Il est commercialisé sous le nom de **Levact®** (laboratoire Astellas). C'est un médicament qui s'administre en voie injectable, il est réservé à l'usage hospitalier et comme pour le rituximab son administration fait partie d'un circuit sécurisé.

Les contre-indications absolues à l'utilisation de la bendamustine sont (Vidal, 2016) :

- Hypersensibilité au chlorhydrate de bendamustine ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique > 3,0 mg/dl)
- Ictère

- Myélosuppression sévère et anomalie importante de la numération formule sanguine (le taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement < 3 000/ μ l ou < 75 000/ μ l) ;
- Intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement
- Infections
- Vaccination contre la fièvre jaune
- Allaitement

Principaux effets indésirables (Vidal, 2016) :

- Réactions hématologiques : leucopénie, thrombopénie
- Toxicités dermatologiques : réactions allergiques
- Symptômes généraux : fièvre
- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements

3.1.2.2 Schéma thérapeutique

Voie veineuse :

- Rituximab :	375 mg/m ² /j	J1 du 1 ^{er} cycle
	500 mg/m ² /j	J1 du cycle 2 au cycle 6
- Bendamustine :	90 mg/m ² /j	J1 et J2

(Onco LR, 2015)

3.2 Pour un patient « unfit »

3.2.1 Chlorambucil + anticorps anti CD20

Différents schémas sont possibles pour un patient « unfit », mais tous combinés au chlorambucil qui est mieux toléré que la fludarabine pour les personnes avec des comorbidités et âgés.

- Obinutuzumab (GA101, anti CD20 2^{ème} génération) + chlorambucil
- Ofatumumab (anti CD20 2^{ème} génération) + chlorambucil

Comme vu précédemment, si les patients sont éligibles à la fludarabine on peut envisager un « FCR lite » avec des diminutions de doses ou un FCR de quatre cycles au lieu de six.

3.2.1.1 Chlorambucil

Le chlorambucil est un agent alkylant dérivé des moutardes à l'azote (comme le cyclophosphamide) qui a été le premier à être utilisé dans la maladie.

Modalité de délivrance et présentation :

Nom de spécialité : **Chloraminophène®** (laboratoire Techni Pharma)

La **voie orale** est la seule présentation disponible.

Ce sont des gélules blanches de 2 mg conditionnées en boîte de 30 gélules.

Ce médicament peut être prescrit par un **médecin hospitalier ou de ville**.

Il est **disponible à l'officine**, appartient à la liste I et est remboursé à 100% par la sécurité sociale.

Les contre-indications à l'utilisation du chlorambucil sont (Vidal, 2016) :

- Allergie au chlorambucil
- Femme enceinte ou allaitante
- Vaccin contre la fièvre jaune

Schéma thérapeutique :

Il est recommandé de prendre la dose journalière en une fois, le **matin et à jeun** (HAS, 2011) :

- 1 à 6 gélules par jour tous les jours en traitement continu

Ou :

- 6 à 10 mg/m²/j pendant 5 jours tous les 30 jours

Le choix de la prise charge en continue ou discontinue dépend de l'état général du patient. En effet, une prise en continue à faible dose est plus facile à maîtriser en terme de tolérance et de toxicité qu'une dose plus forte administrée en discontinue.

Pour un patient atteint d'une insuffisance rénale, si la clairance est inférieure à 30ml/min, on diminuera les posologies de 3 à 5 mg/m²/j (HAS, 2011).

Principaux effets indésirables :

- **Toxicité hématologique** : leucopénie, thrombopénie
- **Aménorrhée/azoospermie** rapide et définitive
- **Rash cutané, kératite**
- Troubles hépatiques : élévations des transaminases
- Hyperuricémie
- Nausées et vomissements peu sévères

3.2.1.2 Nouveaux anticorps monoclonaux

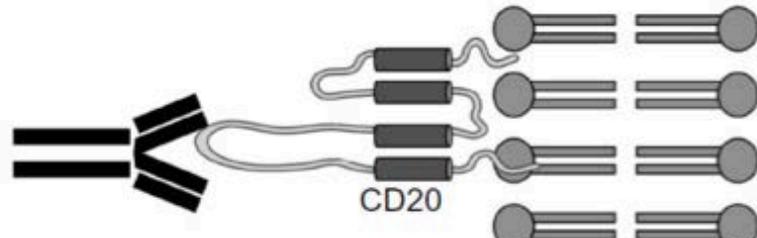
Le rituximab demeure la référence des anticorps monoclonaux anti-CD20. Cependant des anticorps monoclonaux anti-CD20 de nouvelles générations permettent d'améliorer la tolérance et ou l'efficacité du rituximab. La **Figure 14** ci-après permet de comprendre les différences entre chacun des anticorps.

Il y a l'**ofatumumab** (Arzerra®) qui est la version humanisée du rituximab. Il se lie à un épitope différent de celui du rituximab incluant à la fois la petite et la grande boucle extracellulaire de CD20. Comme il est plus proximal, il facilite l'activité du complément et une augmentation de la lyse cellulaire. Il devrait permettre de diminuer le risque de manifestations allergiques observées avec le rituximab, ainsi que d'améliorer les performances du traitement (IncoCancer, 2016).

Ses études cliniques lui ont montré une place en première et en seconde ligne de traitement : il est indiqué « en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine. L'ofatumumab est indiqué également dans le traitement de la LLC chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab» (EMA, 2014) (WIERDA, et al., 2010).

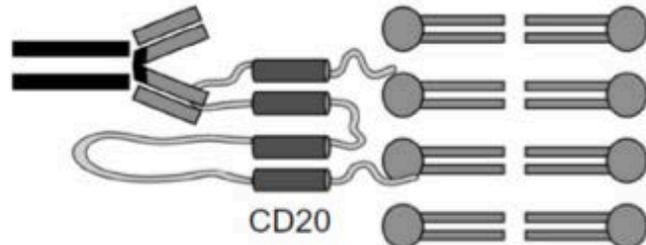
Rituximab :

Se lie à la grande boucle de CD20 impliquant : CDC*, ADCC** et mort cellulaire directe



Ofatumumab :

Se lie à un épitope distinct sur la petite boucle de CD20, liaison améliorée à C1q, induit une meilleure CDC



Obinutuzumab :

Région constante modifiée induit une meilleure ADCC et mort cellulaire directe mais moins bonne CDC

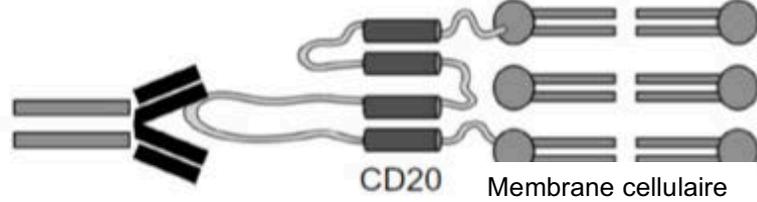


Figure 14 : Comparaison des différents anticorps anti-CD20

Source : d'après (NAHAS, et al., 2015)

CDC* : cytotoxicité dépendante du complément

ADCC** : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

L'**obinutuzumab** (Gazyvaro®) est un anticorps monoclonal de type II anti-CD20. Contrairement au rituximab, c'est un anticorps monoclonal humanisé. Il est modifié par glyco-ingénierie au niveau du fragment Fc qui se traduit par une plus forte affinité à la surface des cellules immunitaires effectrices, comme les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes. Comme pour les anticorps de type I (rituximab), il induit une mort cellulaire directe et intervient dans ADCC, et CDC. Toutefois, il est plus efficace que le rituximab pour provoquer l'ADCC et la mort cellulaire directe mais a peu d'impact sur le CDC.

L'essai clinique de phase III CLL11 évalue l'efficacité et la tolérance de l'obinutuzumab associé au chlorambucil dans un bras, au rituximab dans un deuxième bras et enfin par rapport au chlorambucil seul.

L'étude est faite chez 781 patients naïfs de traitement et présentant des comorbidités ou une fonction rénale limitée.

Cette étude montre que l'association d'anticorps monoclonaux et particulièrement de l'obinutuzumab avec le chlorambucil augmente le taux de réponse globale et complète.

Tableau VII : Evaluation de la réponse de l'obinutuzumab (1)

Source : d'après (GOEDE, et al., 2014)

	obinutuzumab + chlorambucil	rituximab + chlorambucil
Taux de réponse globale (%)	78	21
Taux de réponse complète (%)	65	7

Tableau VIII : Evaluation de la réponse de l'obinutuzumab (2)

Source : d'après (GOEDE, et al., 2014)

	obinutuzumab + chlorambucil	chlorambucil
Taux de réponse globale (%)	77	22
Taux de réponse complète (%)	31	0

L'addition de l'obinutuzumab au chlorambucil a également augmenté significativement la survie sans progression de la maladie par rapport aux deux autres bras : en effet, elle était de 26,7 mois alors que combiné au rituximab elle était de 15,2 mois et le chlorambucil seul, 11,1 mois (GOEDE, et al., 2014) (NAHAS, et al., 2015).

L'obinutuzumab a une AMM en « association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » (Commission européenne, 2014).

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont dans la majorité des cas des réactions liées à la perfusion (nécessité d'une prémédication : corticoïde IV, analgésique, antipyrétique oral, antihistaminique), un syndrome de lyse tumorale, une neutropénie, une thrombopénie (Commission européenne, 2014).

Ces nouveaux anticorps monoclonaux sont des **médicaments réservés à l'usage hospitalier** et sont prescrits par les spécialistes et les services d'hématologie ou les médecins compétents en maladie du sang.

La durée du traitement est de six cycles de deux jours chacun (Commission européenne, 2014) (EMA, 2016) (GOEDE, et al., 2014).

3.3 Pour un patient « frail »

Pour un patient « frail », on va privilégier une approche palliative pour avoir un contrôle sur la maladie et ses symptômes, tout en ayant un impact bénéfique sur la qualité de vie du patient.

La stratégie adoptée est le chlorambucil avec lequel on peut maîtriser la toxicité et les effets indésirables.

3.4 Place de l'alemtuzumab

Avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques l'alemtuzumab est de moins en moins utilisé.

C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD52. Autrement commercialisé sous le nom de MabCampath®, il a été retiré du marché pour des raisons commerciales le 8 août 2012. Il est disponible actuellement sous une forme équivalente : le Campath® (ANSM, 2012).

Le CD52 est une glycoprotéine retrouvée à la surface de pratiquement tous les lymphocytes B et T, des monocytes, des thymocytes et des macrophages. Toutefois, elle n'est pas exprimée à la surface des érythrocytes, des plaquettes ou des progéniteurs hématopoïétiques.

En se fixant sélectivement à CD52, l'alemtuzumab provoque la lyse et l'élimination des cellules leucémiques par l'intermédiaire d'une fixation du complément et d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant de l'anticorps. Il est également capable de détruire les cellules porteuses de délétion 17p et de mutation TP53 (Vidal, 2016).

Il est délivré via une **Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative** (ATUn). C'est-à-dire que cette drogue n'est ni en essai clinique, ni sur le marché mais dispose d'une utilisation exceptionnelle, et ce pour une personne donnée (ANSM, 2016).

D'après le Code de la Santé Publique, les médicaments avec une ATUn comme l'alemtuzumab peuvent être administrés lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- « Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;

- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel et la mise sous traitement ne peut être différée» (ANSM, 2012).

Ces ATUn sont délivrées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans des indications pour lesquelles le Campath® est autorisé. Dans le cas de la LLC, c'est-à-dire quand une polychimiothérapie contenant de la fludarabine n'est pas appropriée et notamment lorsque le patient présente une délétion 17p ou une mutation TP53.

Pour un patient donné, elle est demandée par un médecin hospitalier et en cas d'accord, seule la pharmacie à usage intérieur de l'établissement peut commander et dispenser le produit (ANSM, 2012).

Il n'est pas très bien toléré avec notamment une mauvaise tolérance infectieuse. Il est alors nécessaire d'associer des antibiotiques et des antiviraux pour prévenir des infections herpétiques et à *Pneumocystis carinii*.

3.5 Autres

Les précédents protocoles sont ceux les plus utilisés mais ne sont pas les seuls dans l'arsenal thérapeutique de la LLC. D'autres polychimiothérapies sont retrouvées comme la fludarabine associée au cyclophosphamide (FC) ou le protocole CHOP-LLC (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

4. Nouvelles options thérapeutiques

La connaissance de la physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique a permis de mieux comprendre certains mécanismes d'action ; la résistance aux chimiothérapies classiques a nécessité une nouvelle et innovante approche de thérapies ciblées, qui vont combattre de façon plus précise les lymphocytes anormaux. Nous allons voir les différentes voies de signalisation touchées.

4.1 Voie du Récepteur des Cellules B : BCR

L'accumulation depuis plusieurs années d'arguments démontrant le rôle crucial de la voie de signalisation du BCR dans la pathogenèse de la LLC en a fait une cible de choix pour de nouvelles thérapies. Le développement récent de drogues orales ciblant des enzymes centrales pour la propagation du signal d'activation comme la Tyrosine Kinase de Bruton **BTK** et l'isoforme δ de la Phosphatidylinositol-3 Kinase **PI3K δ** a déjà démontré l'intérêt et l'efficacité de cibler la voie du BCR dans la LLC.

En effet, comme la transmission du signal via le BCR a été reconnue comme essentielle pour la survie et la prolifération des cellules tumorales, l'émergence de ces molécules a considérablement changé et évolué les perspectives de traitement de la maladie.

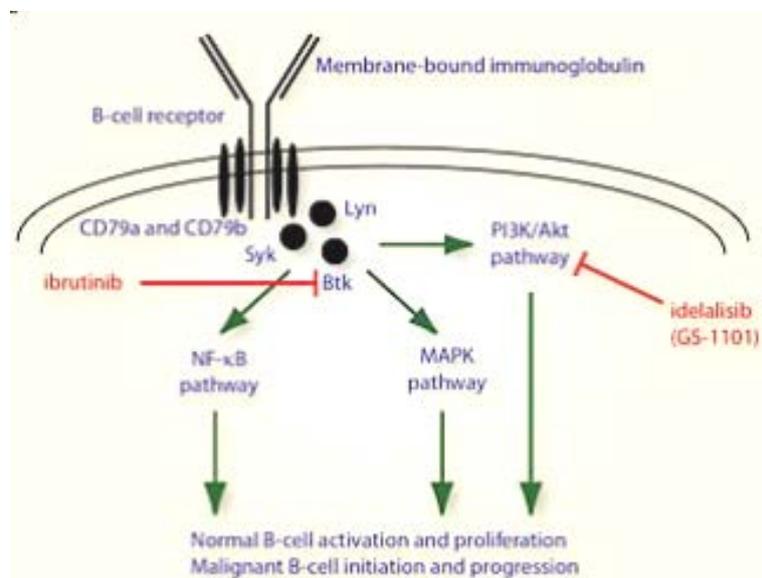


Figure 15 : Inhibiteurs de la voie de signalisation du BCR

Source : (FRIEDMAN, et al., 2013)

4.1.1 L'ibrutinib : inhibiteur de la BTK

La BTK est une protéine kinase sans récepteur de la famille des Tec kinases, impliquée dans la signalisation du BCR mais aussi des TLR 4/9 (Toll –Like Receptors) et de CXCR4 (Vidal, 2016) (CHANG, et al., 2011).

L'ibrutinib est le **premier inhibiteur de BTK**. Il se lie spécifiquement avec la cystéine 481 dans le site actif de la BTK. Il n'y a pas d'effet cytotoxique sur les cellules T ou NK.

L'ibrutinib va se lier à la BTK, la bloquer et empêcher les cellules tumorales de se fixer aux ganglions lymphatiques. Les cellules se détachent de leur environnement ganglionnaire et rejoignent la circulation sanguine. Cela permet d'expliquer une régression des adénopathies ainsi qu'une hyperlymphocytose importante et persistante dans le sang périphérique, témoins de l'efficacité du traitement (BURGER, et al., 2013).

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'ibrutinib.

Dans l'étude de phase III RESONATE, l'ibrutinib a été comparé avec l'ofatumumab chez 391 patients atteints de LLC réfractaire ou en rechute non candidat à la fludarabine.

Dans l'étude RESONATE II, l'ibrutinib a été comparé au chlorambucil pour des patients non traités de plus de 65 ans. La survie sans progression est nettement prolongée chez les patients ayant reçu l'inhibiteur de BTK (98%) même si toutefois le chlorambucil n'était pas un très bon comparatif.

Les indications de l'ibrutinib évoluent avec les résultats de l'étude de phase III HELIOS qui avait pour but de comparer chez des patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur :

- L'ibrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab
- Un placebo associé à la bendamustine et au rituximab

L'association avec l'ibrutinib augmente la survie sans progression (CHANAN-KHAN, et al., 2016).

Toutefois, bien que ces résultats soient passionnants, le traitement favorise l'émergence de clones leucémiques mutants. En effet, chez des patients traités par ibrutinib, des cellules leucémiques présentant une substitution de la cystéine 481 du BTK par une sérine ont été décrites. Chez ces mutants, cette substitution rend l'ibrutinib incapable de se fixer sur la BTK et entraîne donc une résistance (FURMAN, et al., 2014).

Des recherches sont en cours pour échapper à ces résistances.

Son indication de traitement :

Imbruvica® est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio- immunothérapie n'est pas appropriée » (Univadis, 2016).

Modalités de délivrance et présentation :

Nom de spécialité : **Imbruvica®** (laboratoire Janssen Cilag)

Il n'existe que sous **forme orale** : ce sont des gélules de 140 mg blanches portant l'inscription « ibr 140mg ». Il est disponible en flacon de 90 et 120 gélules.

Ce médicament est réservé aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Il est soumis à prescription hospitalière et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. C'est un médicament disponible dans **les pharmacies hospitalières en rétrocession**.

Les contre-indications absolues à l'utilisation de l'ibrutinib sont (Vidal, 2016) :

- Hypersensibilité à l'ibrutinib ou à un des excipients
- Millepertuis

L'ibrutinib est métabolisé par les enzymes 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), il nécessite donc des précautions particulières avec :

- Les **inducteurs du CYP3A4** (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine...) qui diminuent l'efficacité de l'ibrutinib
- Les **inhibiteurs du CYP3A4** (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine, ritonavir, jus de pamplemousse ...) qui augmentent sa toxicité
- Les anticoagulants, étant donné le risque hémorragique de cette drogue.

Principaux effets indésirables :

Les effets indésirables les plus retrouvés sont les **événement hémorragiques** (avec ou sans thrombopénie) et des **troubles du rythme**, mais également :

- **Infections et infestations** : pneumonie, infections des voies respiratoires supérieures
- **Douleurs musculo-squelettiques**
- **Cytopénie**
- Affections gastro intestinales : diarrhées, nausées, vomissements, stomatite
- Rash
- Pyrexie
- Affection du système nerveux

Posologie :

La dose d'Imbruvica® recommandée est de trois gélules soit 420mg une fois par jour.

C'est un traitement à prendre de façon **chronique** jusqu'à ce que la maladie progresse ou que les effets indésirables nécessitent son arrêt (Vidal, 2016).

4.1.2 L'idélalisib : inhibiteur de la PI3K δ

L'idélalisib est un inhibiteur de la PI3K δ , une protéine qui est surexprimée dans de nombreuses tumeurs malignes à cellules B et qui joue tout comme la BTK un rôle dans la survie, la prolifération et la migration des cellules cancéreuses.

L'efficacité et la tolérance de l'idélalisib associé au rituximab en première ligne ont été démontrées dans l'étude de phase II 101-08 chez 64 patients âgés (âge médian 71 ans) n'ayant jamais reçu de traitement. Parmi eux, 59 étaient atteints de LLC et 5 de lymphome lymphocytaire.

Le taux de réponse globale était de 97% dont 19% de réponse complète.

Parmi l'échantillon, 9 patients présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53 : ce groupe de sujets a obtenu un taux de réponse globale de 100%. Le caractère des chaînes de IgVH non mutées représentait un groupe de 37 personnes avec 97% de taux de réponse globale.

Le taux de progression sans survie à 36 mois était de 83% (O'BRIEN, et al., 2015).

Une autre étude a permis de montrer l'efficacité de cette association en rechute : c'est l'étude de phase III 312-0016, réalisée en double aveugle chez 220 patients atteints de LLC ayant déjà reçu un traitement et non éligible à une chimiothérapie cytotoxique. Parmi cet échantillon, 43,2% présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation de la protéine suppresseur de tumeur p53 (TP53) et 83,6% avaient des gènes codant pour les gènes variables des IgVH non mutés.

La moitié des patients ont reçu du rituximab associé à de l'idélalisib et l'autre moitié du rituximab avec du placebo. Les résultats ont démontré une augmentation significative du taux de réponse globale (81% contre 13%) et de la survie sans progression à douze mois (92% contre 80 %) (FURMAN, et al., 2014).

Indication de traitement :

L'idélalisib est indiqué « en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement » (EMA, 2016).

Modalités de délivrance :

Nom de spécialité : **Zydelig®** (laboratoire Gilead)

Il n'existe que sous **forme orale** et sous deux dosages : 100 et 150 mg dans des flacons de 60 comprimés.

C'est un médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement et n'est disponible que dans les **pharmacies hospitalières en rétrocession**.

Les contre - indications absolues à l'utilisation de l'idélalisib sont (Vidal, 2016) :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Grossesse et allaitement
- Antécédent de réactions allergiques graves, notamment anaphylaxie et syndrome de Lyell

L'idélalisib nécessite des précautions avec les **inducteurs** (rifampicine, phénytoïne, millepertuis, carbamazépine...) et les **inhibiteurs du CYP3A** (alfuzosine, ciclosporine, fentanyl, anticoagulants oraux directs, dihydroergotamine...).

Principaux effets indésirables :

- **Infections graves** : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et infection à cytomégalovirus
- **Diarrhées, colite**
- Neutropénie
- Hépatotoxicité : élévation des transaminases
- Affections de la peau : éruption, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell
- Fièvre
- Nécrolyse épidermique toxique
- Augmentation des triglycérides

Les risques d'infections sont fréquents et les patients doivent être informés de leur caractère grave ou fatal au cours du traitement.

De plus, des recommandations d'emploi du médicament ont été faites par la PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Comitte) en juillet 2016 pour réduire ces risques :

- « Mise en place d'une prophylaxie contre les infections à *Pneumonocystis jirovecii* durant tout le traitement par l'idélalisib et jusqu'à 6 mois après arrêt du traitement,

- Surveillance de la numération formule sanguine afin de repérer l'apparition d'une infection,
- Zydelig® ne doit pas être initié chez les patients avec une infection généralisée » (ANSM, 2016).

Le pharmacien doit pouvoir s'assurer que la prophylaxie infectieuse est bien poursuivie au delà de l'arrêt du traitement.

Schéma thérapeutique :

- | | |
|--------------------------------|---|
| - Idélalisib (per os) : | 150 mg per os 2 fois par jour pendant 12 cycles (1 cycle = 4 semaines) |
| - Rituximab (IV) : | 375 mg/m ² /j une fois par semaine pendant 2 cycles (8 injections) |

4.2 Perspectives

Certaines molécules en essai clinique ou disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation font partie du futur thérapeutique de la LLC.

4.2.1 BTK de deuxième génération

L'**acalabrutinib** (ACP-196) est un inhibiteur de BTK de seconde génération.

Alors que l'ibrutinib inhibe d'autres kinases, l'acalabrutinib est plus sélectif, il ne bloque pas l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), ITK ou TEC, ce qui va permettre une diminution des effets indésirables et de la toxicité (WU, et al., 2016).

Afin de déterminer son efficacité, son profil pharmacodynamique et pharmacocinétique, une étude de phase I II multicentrique non contrôlée a été réalisée avec 61 patients d'âge médian de 62 ans. Tous atteints d'une LLC en récurrence, ils ont reçu cette nouvelle drogue par voie orale.

Dans la phase I, l'acalabrutinib a été délivré à une dose croissante de 100 à 400 mg par jour et dans la phase II une dose de 100 mg deux fois par jour.

Durant cette étude, aucun effet toxique limitant la dose n'est apparu. A un suivi médian de 14,3 mois, le taux de réponse globale était de 95%, les 5% restant avaient une maladie stable. Parmi cette étude, 31% des patients présentaient une délétion 17p, le taux de réponse a été de 100% dans ce cas.

Les effets indésirables les plus rencontrés sont les céphalées, la diarrhée et la prise de poids.

A l'heure d'aujourd'hui, les études se poursuivent avec la phase III qui compare :

- L'acalabrutinib avec l'ibrutinib dans le cadre de patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire et
- L'acalabrutinib versus l'acalabrutinib associé à l'obinutuzumab ou chlorambucil plus obinutuzumab pour les patients « unfit » pour le FCR (BYRD, et al., 2016) (WU, et al., 2016) (NIH, 2016).

4.2.2 Voie des protéines de la famille BCL2

Le défaut d'apoptose fait partie de la pathogenèse de la LLC, c'est donc pour quoi la voie intrinsèque ou mitochondriale a fait l'objet de recherche pour de nouvelles thérapeutiques. Cette voie est régulée par les protéines de la famille de Bcl-2, qui vont libérer des protéines apoptogéniques dans le cytoplasme et notamment le cytochrome C. Ce dernier va créer un complexe qui va activer la voie des caspases et donc provoquer par la suite la mort de la cellule.

Dans les protéines Bcl-2, certains membres sont pro-apoptotiques (Bax, Bak) tandis que d'autres sont antiapoptotiques (Bcl-2, Bcl-X_L, Bcl-W et Mcl-1). Ainsi, les interactions entre les protéines de la famille Bcl-2 contrôlent la survie de la cellule tumorale.

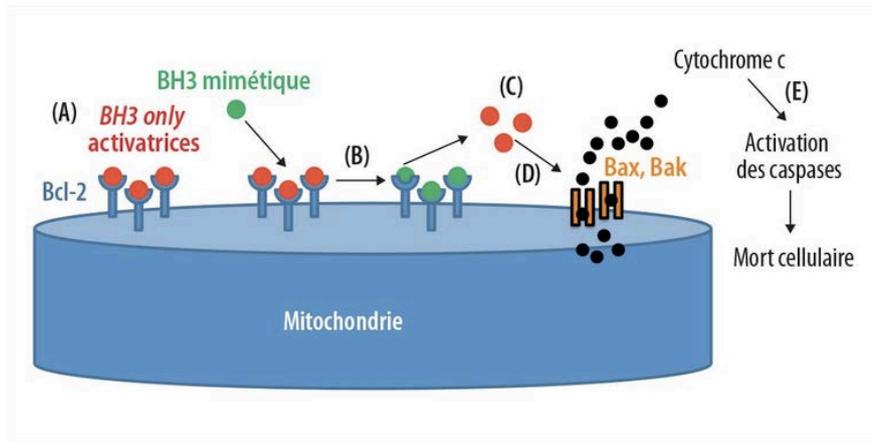
Dans la famille des Bcl-2 il existe une sous famille : les BH3-seulement qui sont toutes apoptotiques.

Une nouvelle classe thérapeutique, les **BH3 mimétiques**, permet de se lier aux protéines anti-apoptotiques (Bcl-2), déclenchant ainsi la mort cellulaire en libérant des molécules pro apoptotiques activatrices de l'apoptose.

Les BH3 mimétiques vont permettre de :

- **Mimer les pro-apoptotiques**
- **Neutraliser les anti-apoptotiques (Bcl-2)**
- **Activer la voie des caspases**

Cela rétablit le processus régulateur qui ordonne aux cellules cancéreuses de s'autodétruire. On y retrouve deux molécules par **voie orale** : le **navitoclax** et le **vénetoclax**.



Mécanisme d'action des BH3 mimétiques. **A.** Molécules Bcl-2 inhibant l'apoptose en séquestrant les molécules activatrices de l'apoptose (Bim, Bid). **B.** Fixation de la molécule BH3 mimétique au niveau de la fente hydrophobe de Bcl-2, libérant ainsi les molécules BH3 only activatrices (**C**). **D.** Activation et polymérisation de Bax et Bak. **E.** Libération du cytochrome c, activant l'apoptosome et les caspases effectrices de l'apoptose.

Figure 16 : Mécanisme d'action des BH3 mimétiques

Source : (TOUZEAU, 2016)

Le **navitoclax** (ABT 263) est à ce jour en encore en essai clinique. D'après les résultats d'étude de phase II, il est à privilégier en cas d'adénopathies volumineuses pour les patients en rechutes ou réfractaires avec une délétion 17p. En effet, il a été noté une diminution de moitié de la lymphocytose chez 90% des sujets, associée à une réduction significative de la masse ganglionnaire et de la splénomégalie chez ces patients (CANG, et al., 2015) (ROBERTS, et al., 2012).

La toxicité principale du navitoclax est la thrombocytopénie due à l'inhibition à Bcl-X_L qui contrôle la durée de vie des plaquettes. En la bloquant, on diminue leur nombre impliquant donc l'apparition de thrombocytopénie.

Le **vénétoclax** est un autre BH3 mimétique administré en monothérapie mais contrairement au navitoclax, il est sélectif à Bcl-2. Il y aura donc moins d'effet sur les plaquettes comme pour le navitoclax (CANG, et al., 2015).

Il dispose au jour d'aujourd'hui d'une ATU de cohorte (ATUc).

Cette ATU ne concerne pas un seul sujet, mais un groupe ou un sous groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères fixés dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information.

Pour un patient donné, elle est demandée par un médecin hospitalier et en cas d'accord, seule la pharmacie à usage intérieur de l'établissement peut commander et dispenser le produit (ANSM, 2016).

Les indications du vénétoclax sont les suivantes pour les patients adultes atteints de LLC :

- Avec une délétion 17p ou une mutation TP53, en échec ou inéligibles à un traitement par au moins un inhibiteur du BCR.
- Sans délétion 17p ou mutation TP53, après un traitement de référence et en échec ou inéligibles à un traitement par un inhibiteur du BCR.

La dose est augmentée progressivement sur une période de cinq semaines.

Le palier de dosage a été mis en place afin de réduire progressivement la masse tumorale et de diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale qui est un des effets indésirables rencontrés (ANSM, 2016).

4.2.3 Les CART- cells

Cette nouvelle approche thérapeutique met en avant les CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-cells. Ce sont des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés pour être dotés d'un récepteur chimérique. Ils vont reconnaître une cible antigénique tumorale spécifique (anti CD19, présent à la surface des cellules de LLC-B) afin d'éviter les effets néfastes que cela pourrait avoir pour les autres organes.

Les CAR permettent donc d'associer les avantages et la spécificité des anticorps à l'efficacité des destructions des cellules malignes des lymphocytes T.

Lors du dernier congrès de l'American Society of Hematology à San Diego, une étude de phase I a été mise en avant : sur une petite cohorte de sujets (18), elle met en exergue l'efficacité des CART-cells anti CD19 dans des cas de patients réfractaires ou en rechute ayant reçu un traitement contenant de la fludarabine et du rituximab, et tous les patients ayant déjà reçu de l'ibrutinib, en rechute ou réfractaire. Les résultats après quatre semaines de traitement ont montré un taux de réponse globale significatif de 77% et une maladie résiduelle négative.

Les deux principaux effets indésirables recensés sont le syndrome de relargage des cytokines et une neurotoxicité. Même il y a encore s'il y des points à soulever et à approfondir c'est une nouvelle approche encourageante pour la suite (TURTLE, et al., 2016).

4.2.4 Autres

Le phénomène de résistance à l'ibrutinib pose problème et c'est pourquoi la recherche de nouvelles drogues est engagée en partie pour y remédier.

L'**ublituximab** (TG-1101) est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20 qui est actuellement encore en essai clinique. Dans la phase II, il est étudié en association avec l'ibrutinib chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Cette combinaison a montré un taux de réponse rapide et important même pour les patients avec des caractéristiques de haut risque. En effet, sur l'échantillon comportant 45 patients, un groupe de 20 sujets présente des délétions 17p, 11q ou une mutation TP53 et a présenté un taux de réponse globale de 95%. De plus, 15 % de ce groupe à haut risque a atteint une négativité de maladie résiduelle minimale dans les six mois (SHARMAN, et al., 2016).

Le **duvelisib** (IPI-145) est un inhibiteur oral de PI3K δ (qui cible l'idélalisib) et de PI3K γ . Il a été évalué chez des patients atteints de LLC en rechute et réfractaires, incluant aussi des caractéristiques cytogénétiques de mauvais pronostic. Les résultats sont à ce jour encourageants. Une étude de phase III (DUO) est actuellement en cours, comparant le duvelisib et l'ofatumumab (Clinical Trials, 2016).

Ces innovations thérapeutiques sont bien sûr non exhaustives et l'avenir de la stratégie thérapeutique n'a pas fini d'évoluer dans cette pathologie.

5. Traitement des rechutes

La stratégie thérapeutique lors d'une rechute dépend des critères « classiques » (état général, âge, présentation clinique, masse tumorale, facteurs pronostiques) mais aussi du délai de rechute et de la qualité de réponse au traitement de première ligne.

En effet, si le délai de rechute post traitement est inférieur à 36 mois, la **rechute est dite précoce**. On préconisera un inhibiteur de BTK comme l'ibrutinib ou un inhibiteur de PI3K (idélalisib associé au rituximab) s'ils n'ont pas été utilisés en première ligne. Le cas échéant, on changera de classe le médicament. Une allogreffe est également possible si le patient est éligible (BURCHERI, et al., 2015) (EICHHORST, et al., 2015).

Si la rechute apparaît 36 mois après la fin du traitement, elle est dite **tardive** et la stratégie thérapeutique est différente. Soit on s'abstient d'un traitement ou on reprend le traitement de première ligne, soit on choisit des thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK ou PI3K) si elles n'ont pas été administrées en premier lieu (BURCHERI, et al., 2015) (EICHHORST, et al., 2015).

Il est conseillé pour les patients en rechute d'intégrer un essai clinique.

6. Place de la greffe

Il est difficile de parler d'hémopathie maligne sans parler de greffe moelle osseuse, considérée dans le sens commun du traitement de la dernière chance. Toutefois, elle ne s'applique pas à tous les patients et est de moins en moins utilisée avec l'apparition de nouvelles thérapeutiques. Les souches viennent soit du patient, on parle d'autogreffe, soit d'un donneur compatible et on parle alors d'allogreffe.

6.1 Intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe

L'intensification thérapeutique suivie de l'autogreffe consiste à délivrer des fortes doses de chimiothérapie, détruisant les cellules malades et d'injecter à la suite des cellules souches du patient (au préalable congelées) lui même en période de rémission.

Bien qu'ayant un taux de mortalité inférieur à l'allogreffe, son taux de rémission complète est plus faible, ne suggérant pas une élimination durable du clone leucémique (KATER, et al., 2007).

La difficulté de cette option est la collecte du greffon. En effet, pour prélever des cellules souches hématopoïétiques, cela nécessite une rémission maximale sanguine et médullaire. Or, le prélèvement est rendu difficile par les polychimiothérapies ou immuno thérapies qui suggèrent un déficit immunitaire prolongé et profond ainsi qu'une myélosuppression importante (SUTTON, 2006).

6.2 Allogreffe

Même si les nouvelles molécules sont en train de modifier son recours, l'allogreffe est la seule thérapeutique permettant aujourd'hui une éventuelle guérison de la maladie.

Elle consiste à prélever le greffon de cellules souches d'un sujet autre que le patient (un membre de la famille histocompatible ou un donneur extérieur).

Le taux de rechute est inférieur à celui de l'autogreffe avec un effet recherché « greffon contre leucémie » : GVL (Graft Versus Leukemia), c'est-à-dire l'élimination des lymphocytes monoclonaux du patient par les cellules greffées.

Une étude rétrospective portant sur 54 patients a montré un taux de survie à trois ans de 46% et à sept ans de 30% (MICHALLET, et al., 1996).

Une réactualisation de cette étude a démontré qu'un certain nombre de patients en rémission complète après l'allogreffe étaient encore en vie dix ans après (MICHALLET, et al., 2003).

Le conditionnement peut être soit myéolablatif, soit non myéolablatif. Ce dernier est d'intensité réduite, moins toxique et permet de réduire le taux de mortalité de traitement par rapport au myéolablatif (50 versus 20%).

L'allogreffe est destinée à des **sujets jeunes** et indiquée en cas de :

- Non réponse à la fludarabine ou de rechute précoce (dans les 12 mois)
- Rechute dans les 24 mois après association d'immunochimiothérapie ou après une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe
- Mutation TP53 ou d'une délétion 17p nécessitant une prise en charge

(DEGRER, et al., 2006) (MICHALLET, et al., 2006).

Cette procédure reste limitée par la **disponibilité des donneurs**, sa **forte toxicité** et concerne donc **une minorité de patients** compte tenu de leur âge avancé dans la plupart des cas.

7. Evaluation de la réponse et surveillance

7.1 Réponse au traitement

L'évaluation de la réponse est définie au moins deux mois après la fin du traitement. Elle se fait grâce à un examen clinique précis, un hémogramme. Pour pour les sujets atteints de cytopénie ou en essai clinique, on pourra réaliser une BOM (HALLEK, et al., 2008).

D'après l'IWCLL de 2008, on définit la **réponse complète** comme correspondant aux critères cités dans le **Tableau IX**.

La **rémission partielle** s'identifie d'après au moins deux critères relatifs à la charge tumorale plus au moins un critère relatif au fonctionnement de la moelle.

Une maladie stable est définie par l'absence de maladie évolutive et d'au moins un critère de rémission partielle.

On parle de **maladie évolutive** quand au moins un des critères mentionnés dans le tableau est satisfait (HALLEK, et al., 2008).

Tableau IX : Définition de la réponse pour les patients atteints de LLC

Source : à partir de (HALLEK, et al., 2008)

PARAMETRE	REMISSION COMPLETE	REMISSION PARTIELLE	MALADIE EVOLUTIVE
SYNDROME TUMORAL <i>Critères majeurs</i>			
Lymphadénopathie (profonde ou superficielle)	Aucune > 1,5 cm	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Hépatomégalie	Absence	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Splénomégalie	Absence	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Lymphocytes sanguins	< 4 G/L	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Moelle osseuse	- Biopsie médullaire normocellulaire - < 30% de lymphocytes - Aucun nodule de lymphocytes B	Diminution de 50% par rapport à la situation initiale ou nodules de lymphocytes B	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
FONCTIONNEMENT DE LA MOELLE OSSEUSE <i>Critères mineurs</i>			
Nombre de plaquettes	> 100 G/L	> 100G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction 50% par rapport à la situation initiale due à la LLC
Hémoglobine	> 11g/dL	> 10g/dL ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction 2 g/dL par rapport à la situation initiale due à la LLC
Neutrophiles	> 1,5 G/L	> 1,5 G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	

7.2 Surveillance

7.2.1 Patients en abstention thérapeutique

La surveillance des patients qui ne reçoivent pas de traitement est différente suivant la présence ou non d'anomalies cytogénétiques.

En effet, pour un sujet au stade A n'ayant pas de délétion 17p ou de mutation TP53, les rendez-vous chez l'hématologue se font tous les trois mois pendant un an, puis tous les six mois pendant un an, puis une fois par an.

Les visites sont plus rapprochées pour un patient avec ces anomalies, se faisant tous les trois mois pendant un an puis tous les six mois (BURCHERI, et al., 2015).

La fréquence des consultations ainsi établie peut varier et augmenter s'il y a des signes d'évolution clinique et biologique de la maladie.

7.2.2 Patients en cours ou en arrêt de traitement

Les patients étant en cours de traitement sont surveillés toutes les quatre à six semaines après le traitement.

En post thérapeutique, les rendez vous s'échelonnent de tous les trois à six mois pendant un an, de tous les six mois pendant deux ans à des visites annuelles (AURRANT, et al., 2013).

7.2.3 Moyens de surveillance

Cette surveillance repose sur un examen clinique et un hémogramme avec numération des réticulocytes. Une électrophorèse des protéines peut être réalisée tous les ans.

On se base également sur les critères de réponse de IWCLL vu précédemment.

Pour les patients de moins de 65 ans ou suivant un essai clinique, on évalue la maladie résiduelle (BURCHERI, et al., 2015) (AURRANT, et al., 2013).

7.3 Notion de maladie résiduelle

La maladie résiduelle ou Minimal Residual Disease (MRD) consiste à détecter de façon précise s'il reste des traces de la maladie dans le sang ou la moelle après un traitement. Elle n'est suivie que dans les protocoles thérapeutiques, et permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Le but thérapeutique recherché est une MRD négative, indétectable, qui permet de passer d'une rémission typique à une rémission immunophénotypique (MALOUM, 2006).

PARTIE III : LE RELAIS A L'OFFICINE

Les nouveaux traitements de la LLC ont changé la façon de gérer le patient. Avec l'émergence des traitements oraux, l'hôpital n'est plus au centre de la prise en charge, le patient sort de l'œil du personnel hospitalier n'y revenant que lors des visites.

Il faut donc recréer en ville, un environnement de support que le patient avait à l'hôpital.

Cela passe par une bonne compréhension de sa pathologie. Informé et aidé en cela par son oncohématologue, le patient prend toute la mesure de l'importance de la stricte observance de son traitement ambulatoire.

En ville, c'est au pharmacien et à l'équipe officinale de prendre le relais, d'être prêts et préparés à répondre aux questions liées à la prise de ces traitements et d'encadrer au mieux et de manière transversale le patient.

1. Plan Cancer 2014-2019

Le nombre de chimiothérapies orales (qui regroupent les cytotoxiques, les thérapies ciblées et l'hormonothérapie) ne cesse d'augmenter. La croissance est telle que d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 50% des anticancéreux seront per os d'ici 2020. Ce plein essor représente un enjeu majeur pour notre système de santé qui nécessite une adaptation pour coordonner et sécuriser la prise en charge ambulatoire.

C'est pourquoi le Plan cancer 2014-2019 prône dans ses diverses actions à la veille et à la sécurité de la prise en charge des patients traités par des anticancéreux oraux. Pour se faire, il faudra s'axer sur la **formation des professionnels**, l'**information du patient** et l'**éducation thérapeutique**. De plus, le renforcement de la coordination des soins entre professionnels de santé est indispensable, tous étant nécessaires et jouant un rôle dans le parcours de soins du patient (Institut National du Cancer, 2015).

2. Avantages/inconvénients de la prise orale des médicaments

Le choix de la prise en charge thérapeutique par voie orale ne peut pas être proposé à tous les patients, ni adapté à tous les profils. Etant donné le fait que la leucémie lymphoïde chronique est une pathologie que l'on retrouve le plus souvent chez des sujets âgés, cela rend nécessaire une évaluation oncogériatrique avant la mise en place d'un traitement per os.

En effet, pour pouvoir bénéficier d'une chimiothérapie anticancéreuse orale, le patient doit par exemple avoir un support social ou un entourage familial adéquat, ne pas avoir des troubles digestifs pouvant gêner l'absorption, des troubles mnésiques ou des troubles psychologiques sévères pouvant affecter son traitement (HAS, 2003).

Le **Tableau X** ci-dessous récapitule les avantages et les inconvénients liés à la prise de chimiothérapie orale.

Tableau X : Avantages/Inconvénients de la voie orale

Source : d'après (IUCT Oncopole, 2015)

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
PRODUIT	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité démontrée et comparable à la voie injectable - Avancée thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité - Interactions médicamenteuses
PATIENT	<p>Amélioration de la qualité de vie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administration plus simple, plus rapide, indolore - Pas d'hospitalisation, pas besoin de chambre implantable - Facilité du suivi, réduction des allers venues en milieu hospitalier (coût, temps, fatigue, stress) - Autonomie pour gérer son traitement - Compatible à une vie sociale et active 	<ul style="list-style-type: none"> - Banalisation du traitement - Préjugés sur l'efficacité - Mauvaise observance/adhérence - Effets indésirables - Schémas de prise parfois complexes, compréhension du patient - Sentiment d'isolement - Variation de la biodisponibilité : Influence des aliments - Intégration avec les autres traitements (y compris automédication)
SOIGNANT DE VILLE	<ul style="list-style-type: none"> - Avancée majeure dans la prise en charge - Traitement de référence 	<ul style="list-style-type: none"> - Position centrale dans la prise en charge nouvelles avec peu d'outils - Partage de responsabilités
SOIGNANTS HOSPITALIERS	<ul style="list-style-type: none"> - Avancée majeure dans la prise en charge - Traitement de référence 	<p>Efficacité thérapeutique soumise à l'observance du patient</p>
INSTITUTION/ SOCIETE	<ul style="list-style-type: none"> - Implique de repenser les organisations - Economie financière (absence de séjours hospitaliers) 	<ul style="list-style-type: none"> - Risques liés à des défauts de coordination - Gaspillage

Tout ceci implique une fois de plus de repenser les organisations et notamment le relais entre l'hôpital et la ville ainsi que la communication entre professionnels de santé.

Nous allons voir les différents rôles et l'importance du pharmacien d'officine au sein de cette prise en charge complexe.

3. Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine, de part son **accessibilité**, sa **proximité**, est l'interlocuteur direct que le patient peut avoir en dehors de ces rendez vous (spécialiste, médecins généraliste).

Il a également une **vision globale** du patient : ses antécédents, ses historiques médicamenteux, son environnement familial, lui permettant de mieux appréhender les situations et de s'adapter à l'état de son patient. Il est un des maillons majeurs du parcours de soins : dans sa pratique pure, en vérifiant le cadre réglementaire d'une prescription, la surveillance de l'observance, la prévention de la iatrogénie, la bonne compréhension, la gestion de son traitement et de ses effets indésirables.

3.1 Analyse et validation de l'ordonnance

Le rôle majeur du pharmacien d'officine dans la pratique est d'analyser la prescription et de dispenser les médicaments. Dans le cas de la LLC, la **fludarabine** (Fludara®), le **cyclophosphamide** (Endoxan®) et le **chlorambucil** (Chloraminophène®) sont disponibles à l'officine.

Il peut toutefois se trouver qu'un patient vienne à sa pharmacie de ville pour chercher son traitement qui fait partie des listes des médicaments rétrocédables comme l'ibrutinib (Imbruvica®) et l'idélalisib (Zydelig®).

C'est-à-dire que des patients non hospitalisés doivent aller chercher leur médicament à la PUI de l'établissement de santé dans lequel ils sont suivis. Ces médicaments sont facturés à l'assurance maladie et cela permet de faciliter l'accès aux médicaments ne nécessitant pas d'un circuit hospitalier strict. Dans ce cas de figure, le pharmacien doit pouvoir expliquer la démarche à suivre et l'orienter vers son établissement de santé.

Une fois l'éventualité de la non disponibilité du médicament à l'officine, le pharmacien doit vérifier les mentions obligatoires qui doivent apparaître sur l'ordonnance.

Parmi elle : l'**identification du prescripteur**. En effet, le pharmacien doit vérifier les personnes compétentes à la prescription de chimiothérapie orale.

Dans le cas de la LLC, le cyclophosphamide et le chlorambucil peuvent être prescrits par des médecins de ville ou de l'hôpital. Toutefois, la fludarabine est soumise à une Prescription Initiale Hospitalière (PIH) valable six mois et réservée à des spécialistes en oncologie, hématologie et aux médecins compétents en cancérologie. Il nécessite également une surveillance particulière. Cela implique une vigilance supplémentaire du pharmacien à savoir

si par exemple des rendez vous de prise de sang sont bien pris ou bien réalisés et si les résultats n'empêchent pas la poursuite du traitement.

Si le pharmacien a un doute sur la validation du prescripteur ou d'autres dispositions réglementaires d'un anticancéreux, d'un soin de support, il peut s'aider du site MEDISPARR (MEDicaments à DISpensation PARTiculière) élaboré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

A la lecture de l'ordonnance, le pharmacien doit repérer toutes les contre-indications d'usage, détecter les associations à risque qui seront susceptibles de modifier la concentration de la chimiothérapie orale, déceler les interactions médicamenteuses et joindre le prescripteur si une de ces situations se présente.

3.2 Accompagnement du patient à l'officine

Sorti de l'hôpital, le patient peut être chamboulé et perturbé : de par l'annonce de sa maladie, de par des informations transmises par le médecin avec des propos parfois trop techniques qu'il n'a souvent pas le temps de comprendre ou d'assimiler. Il compte alors sur le pharmacien pour une écoute attentive et le renseigner sur les médicaments prescrits. En tant que spécialiste du médicament, il a toute sa légitimité à renseigner le patient sur les modalités de prise, la gestion du traitement et de ses effets indésirables.

Pour que le patient fonctionne en bonne autonomie et qu'il soit acteur de son traitement, il faut que les informations véhiculées à la première délivrance soient concises, complètes et unanimes avec les autres professionnels de santé. Ainsi, grâce à une bonne compréhension, le patient prend pleine conscience des enjeux de son traitement, facilitant son observance.

Lors du renouvellement de l'ordonnance, cela permet au pharmacien de pouvoir s'assurer de la compréhension du traitement, d'être témoin des difficultés rencontrées au quotidien ou d'apparition d'effets indésirables. C'est un moment adéquat pour échanger et anticiper les attentes du patient.

Il peut également proposer un service de livraison quand une personne est isolée, qu'elle ne peut pas se déplacer ou est trop faible, l'orienter vers un psychologue, une assistante sociale, une infirmière ou un autre aidant habilité à répondre à ses besoins. L'accompagnement du patient s'inscrit également dans le contrôle et les moyens pouvant améliorer l'observance de ce dernier.

3.3 Contrôle et optimisation de l'observance

Le terme d'**observance** a été traduit de l'anglais *compliance*, qui confère un comportement objectif du patient, une adéquation entre le patient et les recommandations du médecin. Une prise correcte de son traitement tel qu'il a été prescrit, sans pour autant qu'il y ait une notion d'investissement du patient.

Puis arrive la notion d'**adhérence** qui suggère une dynamique qui rend le patient actif et collaborateur de son traitement, c'est-à-dire qu'il ne se « soumet » pas à sa prescription mais qu'il y adhère, s'y engage. Il est nécessaire que ces notions soient considérées comme une seule et unique (LAMOUREUX, et al., 2005).

Quand la prise en charge thérapeutique nécessite une hospitalisation de jour dans un établissement spécialisé avec un circuit de soins sécurisé et encadré, il y a peu de risques que le patient ne soit pas observant et que son administration soit compromise.

En revanche, dans le cas où le traitement est pris par voie orale, l'observance et l'adhérence sont un véritable enjeu pour les professionnels de santé s'investissant dans la prise en charge du patient.

Un des outils de l'observance est la proposition au patient de la création d'un **Dossier Pharmaceutique** (DP). Le DP permet grâce à la carte vitale d'avoir dans n'importe quelle officine un historique de tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois (avec ou sans prescription), vingt et un ans pour les vaccins et trois ans pour les médicaments biologiques (Ordre national des pharmaciens, 2016).

Cela permet au pharmacien de voir si le patient vient chercher trop en avance son traitement ou au contraire en retard, d'éviter les risques d'interactions médicamenteuses, de gérer son automédication avec l'ensemble de son traitement actuel, voir s'il est nécessaire de faire des rappels vaccinaux, si sa prophylaxie infectieuse est bien prolongée après l'arrêt de son traitement (six mois après généralement). C'est aussi un moyen supplémentaire pour sécuriser la dispensation : les patients atteints de LLC sont souvent polymédicamentés et parfois suivi par différents spécialistes ce qui renforce la possibilité d'interactions médicamenteuses.

D'autres outils peuvent optimiser l'observance du patient : favoriser un espace de confidentialité à la pharmacie, permettant au patient d'être plus libre de parler, de se confier sur ses questions, ses inquiétudes ou les problèmes rencontrés face à son traitement. Le pharmacien peut en profiter pour vérifier la bonne compréhension des modalités de prise, au besoin de les répéter ou les reformuler, adaptant son discours à son interlocuteur. Il peut également proposer des applications pour smart-phones pour des rappels de prise

(MediSafe), réaliser un plan de prise associant le traitement habituel aux chimiothérapies orales et aux soins de support. Il faut également sensibiliser le patient aux mesures hygiéno-diététiques à favoriser ou à éviter, aux précautions et dangers de l'automédication.

3.4 Modalités de prise, posologie

Un traitement par chimiothérapie orale impose au patient une rigueur dans la prise de son traitement et nécessite une bonne compréhension des modalités d'administration associées. Les comprimés doivent être pris à **heure fixe** suivant la posologie déterminée par le médecin.

Le pharmacien a pour rôle de s'assurer que le patient a bien assimilé le schéma thérapeutique. Il peut noter la posologie sur les conditionnements, élaborer également un plan de prise pour inclure au mieux la chimiothérapie orale avec son traitement habituel (FUSI, et al., 2010).

La prise de la chimiothérapie orale avec des aliments peut changer la pharmacocinétique du médicament.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) et le chlorambucil (Chloraminophène®) se prennent **le matin à jeun** avec un grand verre d'eau afin d'assurer le bon fonctionnement des reins.

La fludarabine (Fludara®), l'ibrutinib (Imbruvica®) et l'idélalisib (Zydelig®) se prennent indifféremment pendant ou dehors des repas.

Mise à part le Zydelig® qui nécessite **deux prises** à douze heures d'intervalle (il est bien de dire au patient de se caler sur le rythme du petit déjeuner et du diner), les autres médicaments se prennent en **prise unique**.

Le patient peut être amené à venir à la pharmacie pour connaître la conduite à tenir face à un oubli ou à des vomissements suite à la prise du médicament. **En cas d'oubli**, il faut avertir le patient de ne pas doubler la dose et de prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Le cas est particulier pour le Zydelig® : si l'oubli date de moins de six heures, la dose peut être prise ; si il date de plus de six heures, la dose sera prise à l'heure habituelle.

On peut noter que tous ces médicaments se conservent à température ambiante.

3.5 Interactions médicamenteuses et automédication

Il est important de spécifier au patient sous chimiothérapie orale que l'automédication est à proscrire. En effet, tout traitement additionnel est susceptible d'interférer avec la chimiothérapie orale, d'augmenter sa toxicité ou de diminuer son efficacité.

Le pharmacien d'officine a un rôle dans la prévention de ces risques et doit s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses. Rappelons que la LLC concerne en majorité des patients âgés qui peuvent être polymédicamentés.

Rôle de prévention d'autant plus important que d'après une étude, sur 244 patients sous chimiothérapie orale (en général, cela est non spécifique à la LLC) 28% ont recours à des médecines complémentaires ; outre l'homéopathie, la phytothérapie et des suppléments alimentaires (huile de poisson, vitamine C...) sont utilisés. Le pharmacien doit donc être vigilant à toutes situations (SIMON, et al., 2007).

On peut citer un exemple de situation à l'officine :

Un patient diagnostiqué depuis plusieurs années nécessite aujourd'hui, au vue de l'évolution de sa maladie, d'un traitement par Imbruvica®. Il vient à la pharmacie pour chercher le renouvellement de son traitement habituel ainsi qu'une ordonnance pour une solution moussante antiseptique en prévision d'une chirurgie de la main qu'il doit avoir la semaine prochaine. Le patient en profite pour faire part au pharmacien de son anxiété à l'idée d'être maintenant sous traitement, de son opération à venir, des difficultés qu'il a à s'endormir et d'une baisse de moral liée à ces évènements. Il dépose alors sur le comptoir une boîte de gélules de millepertuis choisie spontanément, pensant que comme c'est naturel cela ne craint rien.

Le pharmacien doit tout d'abord lui expliquer que le millepertuis est contre indiqué dans le cadre de sa chimiothérapie orale, il diminue l'action de celle ci et peut l'orienter sur une alternative homéopathique comme par exemple Zincum metallicum, Natrum muriaticum en 15CH ou l'orienter vers son médecin.

Le pharmacien doit également s'assurer de l'arrêt de l'ibrutinib avant et après sa chirurgie (trois à sept jours suivant le type de chirurgie et le risque de saignement) (Vidal, 2016).

Il peut l'avertir également de ne pas consommer d'oranges amères ou de pamplemousse (jus, fruits frais, compléments) qui vont augmenter la toxicité du médicament. Cette mise garde est valable également pour l'idélalisib (Zydelig®).

La vigilance doit se faire également pour les vaccinations. Les traitements utilisés dans la LLC sont contre indiqués avec le vaccin antiamaril (Stamaril®) et déconseillés avec d'autres vaccins vivants atténués. Toutefois, comme ces vaccins se font dans l'enfance/adolescence (rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, varicelle) ils sont peu rencontrés chez des patients atteints de LLC, qui sont pour la plupart âgés. A l'inverse, la **vaccination antigrippale**, anti méningococcique, **anti pneumococcique** ne sont pas contre indiqués mais recommandés.

On peut imaginer un autre cas de comptoir :

Un patient vient à la pharmacie avec une prescription de Pneumo 23® et de Prevenar 13® sur la même ordonnance. Il voit le pharmacien revenir avec les deux vaccins et s'interroge. Il avait compris que ces deux vaccins étaient contre le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) pour éviter qu'il ait des infections invasives mais que c'était soit l'un soit l'autre au cas où il y aurait des problèmes d'approvisionnement.

Au pharmacien d'expliquer que les deux vaccins sont nécessaires, qu'ils font partie d'un schéma vaccinal qui permet d'augmenter la couverture sérotypique, c'est-à-dire de combattre plus de sortes de pneumocoques mais qu'ils ne lui seront pas administrés en même temps.

Le vaccin conjugué Prevenar 13® sera injecté en premier, puis deux mois plus tard, une injection de Pneumo 23®, un vaccin non conjugué mais avec une couverture plus large.

Dans cet ordre, le vaccin 23 valent permet une plus grande immunisation (Inpes, 2015) (Inpes, 2015).

Comme nous l'avons vu précédemment l'Imbruvica® et le Zydelig® sont métabolisés par les enzymes 3A4 du cytochrome P450, il convient d'être vigilant leurs inhibiteurs et leurs inducteurs.

3.6 Précautions, gestion des déchets et manipulations des excréta

Une chimiothérapie orale n'est pas un médicament comme les autres et nécessite des précautions à prendre en compte par le patient et son entourage afin d'assurer une sécurité optimale.

Pour évincer le risque de toxicité cutanée, le pharmacien doit rappeler aux patients d'utiliser des gants à usage unique, de ne pas écraser les comprimés ou ouvrir les gélules pour limiter la dispersion dans l'atmosphère et d'ainsi éviter l'inhalation pour les personnes présentes.

En cas de contact avec les yeux ou la peau, il est conseillé de laver la partie concernée à l'eau ou au sérum physiologique pour éviter le risque d'irritation et de contacter le médecin par la suite.

Il est recommandé aussi d'uriner en position assise pour les hommes, de tirer la chasse d'eau avec le siège des toilettes abaissé pour éviter une contamination accidentelle.

Les excréta (urines, selles, vomissures) des chimiothérapies orales sont toxiques et nécessitent une manipulation particulière. En cas de diarrhées, d'incontinence ou de vomissures, il ne faut pas manipuler à mains nues mais avec des gants et des vêtements qui couvrent tout le corps. Le linge souillé doit être lavé à part au moins à 60°. Le pharmacien rappellera que si le patient possède des médicaments périmés ou non utilisés il devra les lui remettre et non les jeter à la poubelle (OMéDIT Haute Normandie, 2011).

3.7 Effets indésirables, gestion et soins de support

Une chimiothérapie orale ne veut pas dire atoxicité. Les effets indésirables des traitements sont parfois banalisés par le fait de la prise orale alors qu'ils sont bien présents.

Chaque classe de médicament a des effets indésirables spécifiques. Toutefois, certains sont récurrents comme la toxicité hématologique, les troubles gastro-intestinaux, les troubles cutanéomuqueux, l'asthénie.

La toxicité des traitements peut être **aigue** (quelques heures à quelques jours après l'administration du médicament, réversible) ou **tardive** (inconstante, le plus souvent irréversible) (PHILIPPE, 2011).

Lorsque l'évolution de la maladie est telle que la surveillance n'est plus suffisante et qu'un patient nécessite un traitement, le médecin spécialiste va informer le patient sur les effets indésirables qu'il juge utiles.

Les professionnels de ville doivent effectuer des rappels sur les effets indésirables probables du traitement et approfondir le sujet devant l'apparition d'un effet particulier à domicile. A la différence du spécialiste, ils vont cibler les effets indésirables pour lesquels le patient est acteur de leur gestion (comme les mesures diététiques destinées à prévenir les nausées et vomissements) et de les prévenir de certains signes d'alerte qui nécessitent une consultation médicale.

Proximité avec le patient, **disponibilité**, **compétences** seront les atouts du pharmacien d'officine. En effet, il dispose d'une place de choix pour aider le patient à détecter, prévenir et traiter les effets indésirables éventuels qu'il va rencontrer.

Toutefois dans quels domaines pourra-t-il intervenir dans la prise en charge de ces effets indésirables ? Il semble davantage important qu'il se concentre sur les effets indésirables rencontrés à domicile et pour lesquels l'implication du patient est possible dans le but de prévenir ou de traiter le problème. Rendre le patient acteur de sa maladie contribue à son bien-être. De plus, un patient est rassuré s'il connaît les démarches à suivre et l'attitude à adopter suivant ces risques.

L'ensemble de ces mesures nécessite donc d'être connu pour garantir à la fois la sécurité du patient mais aussi pour favoriser son autonomie et son implication dans le traitement. Cela permet une meilleure observance au service de l'efficacité thérapeutique.

Le pharmacien doit également pouvoir reconnaître et informer des signes d'alerte qui doivent orienter les patients vers leur médecin.

Les **soins de supports** sont quant à eux définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de leur maladie conjointement aux traitements oncologiques ou hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a, pour assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients tout au long de la maladie, sur le plan physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins, ceux de leur entourage et ce, quel que soit leurs lieux de soins» (Ministère des Affaires sociales et de la santé, 2005) (SANTUCCI, et al., 2011).

Nous allons voir de façon non exhaustive les effets indésirables les plus rencontrés des traitements de la LLC et l'implication du pharmacien dans ces situations.

4. Prise en charge des effets indésirables

Cette partie tient compte des différents domaines que le pharmacien d'officine peut aborder avec le patient. En fonction des effets indésirables, nous verrons quels médicaments de LLC sont impliqués, les mesures préventives et les soins de support associés permettant d'impliquer le pharmacien et le patient.

4.1 Toxicité hématologique

La **leuco-neutropénie**, l'**anémie** et la **thrombopénie** sont des effets indésirables fréquemment rencontrés dans les traitements de la LLC. Une NFS et une numération de plaquettes sont souvent pratiquées avant, pendant et après les cures. En fonction des résultats, le traitement peut être modifié ou différé.

Voici un résumé des différentes lignées touchées et les soins de support associés (FUSI, et al., 2012) (Vidal, 2016).

Tableau XI : Toxicité hématologie et prise en charge

	LEUCO-NEUTROPENIE	ANEMIE	THROMBOPENIE
Définition	GB* < 4G/L PNN** < 1,5G/L	Femme Hb < 120g/dL Homme Hb < 130 g/dL	Plaquettes < 150G/L
Risques Symptômes associés	→ Risque infectieux - Fièvre > 38° - Frissons - Sueurs nocturnes - Douleurs à la miction - Difficultés à respirer - Toux	- Fatigue - Pâleur - Dyspnée - Hypotension	→ Risque hémorragique - Hématomes, - Saignements gencives, nez, selles, - Pétéchies sur la peau
Prévention	<u>A éviter :</u> - Contact avec personnes malades - Lieux collectifs ou sources d'infection - Légumes/fruits crus, charcuterie <u>A faire :</u> - Se laver régulièrement les mains - Contrôle de la température (axillaire)	- Consommer aliments riches en fer (viande poisson, foie, lentilles) - Eviter de se fatiguer dans taches quotidiennes	<u>A éviter :</u> - Prise de température rectale - Fil dentaire - Ne pas prendre d'AINS si fièvre <u>A faire :</u> - Utiliser un rasoir électrique - Brosse à dent souple
Traitement	G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor)	Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)	Transfusion de plaquettes
	PIH valable 3 mois, renouvelable par tout médecin	Ordonnance d'exception PIH valable 1 an, renouvelable par tout médecin	Si taux de plaquettes < 30 G/L
	Granocyte®, lenogastrim Neupogen®, filgastrim et biosimilaires Neulasta®, pegilgastrim Et biosimilaires → Conservation au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C)	Aranesp®, darbopoétine Eprex®, epoétine alpha Neorecormon®, epoétine beta Et biosimilaires → Conservation au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C)	
	1^{ère} injection : 24h après chimiothérapie 1 seule injection par cycle pour Neulasta® (libération prolongée) sinon pendant 3 à 7 jours par cycle	1 à 3 injections/semaine sauf pour Aranesp® → 1x/semaine ou 1x/3 semaines	
<u>EI***</u> : douleurs osseuses, myalgies, arthralgies, syndrome pseudo grippal	<u>EI***</u> : hypertension artérielle, céphalées, événements thromboemboliques Effet bénéfique constaté qu'après deux semaines de traitement		

GB* : globules blancs PNN** : polynucléaires neutrophiles EI*** : effets indésirables Hb : hémoglobine

Le pharmacien intervient dans la délivrance d'ASE et de G-CSF. Dans le cas où le patient est volontaire et jugé apte à s'administrer lui-même les facteurs de croissance, le pharmacien devra lui rappeler les modalités de l'auto-injection en sous cutanée : le respect des règles d'asepsie (lavage des mains, désinfection de la zone d'injection), les zones d'auto-injection (abdomen, bras, cuisse) qui doivent être changées à chaque administration. La solution ne doit pas comporter de particules en suspension et il ne faudra ni agiter le stylo ni la seringue avant l'injection. La peau sera pincée entre le pouce et l'index pour former un pli et le patient piquera perpendiculairement à la peau. Il sera nécessaire également de rappeler que l'aiguille sera jetée dans une boîte à aiguille DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux). Le patient devra aussi connaître précisément le schéma d'administration avec la date de la première injection, de la dernière et de la fréquence (FUSI, et al., 2012) (Institut National du Cancer, 2011).

Le pharmacien devra également préciser au patient que même si la neutropénie ne se ressent pas physiquement, il devra être conscient qu'il sera plus sensible aux infections et reconnaître les symptômes associés et les mesures d'hygiène pour les éviter.

Prévention des infections :

La caractéristique majeure de la LLC est de provoquer une lymphocytose importante chez le patient. Si les lymphocytes sont nombreux, nous avons déjà rapporté qu'ils étaient inefficaces et que le système immunitaire du patient ne pouvait pas être aussi performant que chez le sujet sain. Cette immunosuppression liée à la maladie est accentuée par la prise de médicaments eux-mêmes immunodépresseurs. Ces deux phénomènes expliquent que les patients traités pour une leucémie lymphoïde chronique soient plus sensibles aux infections opportunistes, virales, bactériennes ou fongiques.

La prise en charge thérapeutique des complications infectieuses notamment pour les complications broncho-pulmonaires associées à une hypogammaglobulinémie est une perfusion d'immunoglobulines toutes les trois ou quatre semaines afin d'assurer un taux résiduel de 5 g/L.

Dans les cas de lymphopénie il y a un risque d'immunodépression. Pour y remédier, il faut une prophylaxie anti infectieuse : pour les infections virales liées à un déficit de l'immunité cellulaire et les infections opportunistes, le traitement reposera sur l'aciclovir (Zovirax®) ou le valaciclovir (Zelitrex®), le triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®) ou la pentamidine (Pentacarinat®) si il y a une allergie et ce jusqu'à récupération du taux de lymphocytes CD4 à 200/mm³ (ARNOULET, et al., 2006).

4.2 Toxicité gastro-intestinale

4.2.1 Nausées, vomissements

Ce sont des effets indésirables classiques mais souvent redoutés par les patients. Ils se manifestent dans tous les traitements même si les médicaments n'ont pas tous le même pouvoir émétisant. En effet, on peut classer les cytotoxiques suivant leur pouvoir émétisant : chlorambucil < fludarabine < cyclophosphamide. Le protocole antiémétique est fait en fonction de la molécule la plus émétisante du protocole (EVEN, et al., 2011). Les thérapies ciblées affectent au même titre l'appareil digestif.

Il existe des nausées et des vomissements aigus (apparaissant dans les 24 heures), retardés (entre un et cinq jours après le début du traitement) et des anticipés survenant quelques jours avant la cure. Pour ces derniers, la classe des benzodiazépines pourra être utilisée afin d'éviter les nausées et vomissements liés à l'anxiété de la cure (PHILIPPE, 2011).

Pour traiter les nausées et les vomissements chimio-induits, des antiémétiques sont prescrits en préventif. Ils diffèrent en fonction du délai d'apparition, de la durée des effets et le potentiel émétisant des anticancéreux.

On retrouve le plus souvent des antagonistes des récepteurs de la sérotonine ou **sétrons** (granisétron Kytril®, Granisétron®, odansétron Zophren®, Sétofilm®) : ils peuvent être sous forme de comprimé, de solution injectable, de comprimé orodispersible ou de film orodispersible. Ils sont utilisés en cas de nausées et vomissements aigus, on les associe à des corticoïdes qui potentialisent leurs effets.

Ils font partie des **médicaments d'exception** et nécessitent une ordonnance à quatre volets.

L'**aprépitant** (Emend®) est prescrit pour des effets retardés. C'est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1. Le schéma thérapeutique doit bien être expliqué au patient : trois comprimés à deux dosages différents : à J1 125 mg une heure avant la chimiothérapie et à J2 et J3 le comprimé à 80 mg.

Ce médicament fait également partie des **médicaments d'exception**.

Pour les molécules faiblement émétisantes on utilisera des **neuroleptiques antagonistes de la dopamine** (métoclopramide, Primperan®) associés à des corticoïdes.

Les mesures hygiéno-diététiques sont importantes dans ces cas-là. Le pharmacien doit inciter le patient à manger ce qu'il aime et quand il en a envie, à privilégier les aliments froids

(absence d'odeurs), de fractionner les repas, d'éviter les aliments gras ou frits et de boire par petite gorgée (BERTHOZAT, et al.) (GOUTORBE, 2014).

4.2.2 Diarrhée

Elle se définit comme un ramollissement des selles et une augmentation de leur nombre. Elles sont très fréquentes sous idéalisisib.

Le pharmacien rappellera dans ce cas les règles hygiéno-diététiques d'usage : privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre à la vapeur) les aliments pauvres en fibres, une bonne hydratation (2L par jour en eau, thé, bouillons), éviter le café, l'alcool, les produits laitiers et les boissons glacées.

Le traitement repose sur un ralentisseur de transit, le lopéramide (Imodium®) ou un antisécrétoire intestinal comme le racécadotril (Tiorfan®). La diosmetctine (Smecta®) peut être également prescrit comme pansement intestinal. Le pharmacien devra également mettre en garde que ce dernier se prend à deux heures d'intervalle de sa chimiothérapie orale ou de ses autres médicaments pour ne pas en diminuer l'efficacité.

4.2.3 Affections buccales

Le traitement qui induit le plus d'affections buccales est le cyclophosphamide (Endoxan®).

L'inflammation de la muqueuse du tube digestif est appelée **mucite**. Quand elle est localisée au niveau de la muqueuse buccale on parle de **stomatite**. Elle se décrit par un érythème et une sécheresse buccale (due à la toxicité des glandes salivaires) qui aboutissent à la formation d'aphte.

Les conséquences de ces affections buccales sont notables : douleur en premier lieu, modification de l'appétit et du goût, déshydratation, malnutrition et porte d'entrée aux infections. En effet, cette irritation fait de la muqueuse buccale une source de pénétration possible de germes bactériens ou mycosiques. Le pharmacien devra notifier au patient l'importance de signaler une lésion, une douleur afin d'assurer une bonne prise en charge et le renseigner sur les règles diététiques à respecter pour prévenir ou atténuer les troubles buccaux.

Il n'y pas de réel traitement curatif mais des traitements symptomatiques avec des antalgiques et des mesures d'hygiène buccales préventives.

Le patient devra se brosser les dents après chaque repas avec une brosse à dent souple (pour éviter les traumatismes) sans utiliser de dentifrice à base de menthol. Il pourra réaliser après chaque repas ou à distance des repas des bains de bouches au bicarbonate de soude (une demie cuillère à café de poudre dans un verre d'eau).

En cas d'infection, on peut associer en plus un antifongique (Fungizone®), un antiseptique (sans alcool et sans chlorhexidine qui vont brûler et assécher la muqueuse) et parfois un anesthésiant (Xylocaïne®) si les douleurs sont vives.

Il est également recommandé de maintenir l'humidité de la bouche et la fonction salivaire en suçant des bonbons à la menthe, des glaces des sorbets, parfois des substituts salivaires sont prescrits.

D'autres conseils pourront être délivrer comme éviter de consommer des aliments acides, épicés pouvant léser la muqueuse buccale ou des aliments susceptibles de favoriser les aphtes (gruyère, ananas, noix). L'alcool et le tabac sont aussi à éviter (FUSI, et al., 2010) (InfoCancer, 2012).

Dans certains cas, les affections de la bouche peuvent gêner à la déglutition et induire une dénutrition, voire une anorexie. Dans ce cas les conseils hygiéno-diététiques sont insuffisants et la prescription de **compléments nutritionnels oraux** est nécessaire (Delical®, Fortimel®, Fresubin®, Clinutren®). La première prescription de doit pas dépasser un mois pour permettre au médecin d'évaluer l'observance, la tolérance et l'efficacité de ces compléments. Leur renouvellement lui est de trois mois maximum (L'Assurance maladie, 2015).

Ils existent sous différentes formes (boisson, crème, potage, yaourt...) permettant au patient de varier et de pas en être écœuré. Le pharmacien pourra également conseiller de les consommer frais et de fractionner les prises dans la journée.

4.3 Toxicité des phanères et cutanée

4.3.1 Alopécie

Les médicaments alopeciant dans la LLC sont le **cyclophosphamide** (Endoxan®) et la **fludarabine** (Fludara®).

Afin de rassurer le patient, il est important d'insister sur l'éventualité et la réversibilité de l'alopécie.

L'alopécie n'est pas douloureuse, même si juste avant ou au moment de la chute des cheveux et de la repousse, le patient pourra ressentir des démangeaisons au niveau du cuir

chevelu. Il est préférable d'anticiper la chute des cheveux en les coupant, de protéger le cuir chevelu du soleil et du froid, d'utiliser une brosse à cheveux à poils souples, d'éviter le sèche cheveux, les lavages trop fréquents, les colorations et les produits trop agressifs (FUSI, et al., 2010) (Institut National du Cancer, 2009).

4.3.2 Troubles cutanés

Même si on retrouve des effets indésirables cutanés avec les cytotoxiques, ils sont très fréquents avec l'**ibrutinib** et l'**idélalisib** : rash, éruption avec rougeurs, démangeaisons, irritations.

La peau peut devenir très sèche : on parle de xérose. Certains sont aussi photosensibilisants et provoquent des réactions suite à l'exposition au soleil.

Suite à l'administration du **cyclophosphamide**, il y a un risque de réaction allergique pouvant être prévenue par des antihistaminiques ou des corticoïdes. Un syndrome main pied peut aussi être retrouvé. Ce syndrome se présente sous la forme d'un érythème douloureux localisé sur la plante des pieds ou la paume des mains. Sont associés des rougeurs, des gonflements, une sécheresse de la peau, voire de petites bulles ou des cloques (Roche, 2016).

Il faut privilégier dans ces cas de troubles cutanés des crèmes émoullientes, une bonne hydratation orale, un savon gras doux, une protection solaire associée à des vêtements couvrants.

4.4 Toxicité sur le système urinaire

4.4.1 Syndrome de lyse tumorale

Comme vu précédemment, lorsque la masse tumorale est élevée, un des effets indésirables de la fludarabine mais aussi de l'ibrutinib est le syndrome de lyse tumorale. Il permet d'anticiper avec une hyperhydratation et l'administration d'hypouricémiant comme l'allopurinol avant les premières cures.

Les conseils qui vont pouvoir être prodigués au patient sont d'assurer une bonne hydratation et une alcalinisation des urines en complétant l'apport hydrique par des eaux type Vichy Saint Yorre® ou Vichy Célestin®, riches en bicarbonates (pour augmenter la solubilité de l'acide urique et éviter la formation de lithiase).

Le suivi nécessaire est une surveillance biologique, le pharmacien pourra vérifier que les rendez vous sont bien pris et les examens réalisés.

4.4.2 Toxicité vésicale

La toxicité vésicale est caractéristique du cyclophosphamide. Il peut provoquer à dose dépendante une **cystite hémorragique**.

Pour y remédier, on utilise un protecteur de la muqueuse vésicale : l'Uromitexan® (mesna). C'est un médicament administré et disponible seulement à l'hôpital, sa dose dépend de la dose de cyclophosphamide.

C'est pour limiter cette toxicité qu'il convient de conseiller au patient de boire un grand verre d'eau lors de la prise du médicament et de continuer cette hydratation après la prise. Cela permet de diluer le médicament au niveau des reins et de la vessie et donc de diminuer sa toxicité.

4.5 Toxicité neurologique

Des neuropathies périphériques et des troubles sensitifs sont possibles avec la fludarabine (Fludara®) et le cyclophosphamide (Endoxan®) pour lequel la dose est limitante.

Ils se manifestent par des troubles de l'équilibre, une perte de vision, des fourmillements.

Si ces symptômes apparaissent il faut orienter le patient vers son médecin, le traitement pouvant être suspendu.

4.6 Modifications biologiques

Des modifications biologiques peuvent apparaître dans le cas d'un traitement par idélalisib. Une perturbation du bilan hépatique avec une augmentation des enzymes hépatiques ASAT/ALAT au cours des douze premières semaines de traitement est possible. Cette augmentation est asymptomatique et réversible suite à l'arrêt du traitement. Un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) sera fait avant l'instauration de traitement puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement.

Il peut également y avoir une augmentation des triglycérides, un bilan lipidique régulier sera alors préconisé (France Lymphome espoir, 2015).

4.7 Asthénie

L'asthénie est une fatigue généralisée qui n'est pas calmée par le repos. Elle est difficile à déceler dans le cadre de la LLC : elle est due à la maladie en elle-même et à son évolution, ou induite par les traitements, qui associée à d'autres effets indésirables peut l'amplifier (nausées, vomissements, dénutrition, insomnies, vulnérabilité aux infections).

Une enquête faite auprès des patients atteints de LLC intitulée « La vraie vie » a mis en exergue la place de la fatigue dans le quotidien du patient. Cette étude montre qu'elle est souvent sous-estimée par les médecins et l'entourage du patient (SILLC, 2014).

Elle n'est pas nécessairement **physique** mais peut se décliner en une dimension **émotionnelle** qui s'inscrit à travers une dépression, une tristesse, des insomnies, ou bien une dimension **sociale** avec les ennuis qu'impliquent l'arrêt d'un emploi et les pertes de revenus associées.

Quelques conseils peuvent être donnés non pas pour la soigner mais la limiter et ainsi adapter la vie quotidienne du malade à celle-ci. On peut citer le fait de programmer des siestes, d'éduquer le patient et son entourage aux contraintes de la maladie, de faire des exercices physiques adaptés à l'état général du patient, qu'ils soient non violents afin de réhabituer le corps à ses fonctions et éviter la fonte musculaire (marche, yoga, vélo, natation), de prendre soin de son hydratation, de son sommeil et de son alimentation pour éviter la dénutrition (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale française contre le cancer, 2005).

4.8 Toxicité pulmonaire

C'est une toxicité tardive. Elle se manifeste par des fibroses pulmonaires ou des pneumopathies interstitielles qui nécessitent l'arrêt du traitement.

Cette toxicité est retrouvée avec la prise de la **fludarabine** et de l'**ibrutinib**.

Une radiographie du poumon sera réalisée en cas de suspicion de toxicité pulmonaire. Si le patient se plaint de dyspnée, d'une toux sèche, une dyspnée à l'effort le pharmacien devra l'orienter le patient vers son médecin.

4.9 Toxicité gonadique et perturbations sexuelles

Les cytotoxiques attaquent les cellules cancéreuses et les cellules saines et notamment celles à renouvellement rapide, les gonades en font partie.

La diminution de la fertilité est associée au **cyclophosphamide** (Endoxan®) et au **chlorambucil** (Chloraminophène®).

Le cycle de la femme peut être modifié, entraînant des modifications du cycle menstruel induisant parfois une aménorrhée. Il y a un risque de ménopause précoce, caractérisée par des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale (La ligue contre le cancer, 2011).

Chez l'homme, il y a un risque d'oligospermie voire d'azoospermie pouvant être définitive. Dans le cas où un désir d'enfant est exprimé, la congélation des spermatozoïdes et des ovocytes est à envisager (La ligue contre le cancer, 2011).

Les médicaments de chimiothérapie n'entraînent pas eux mêmes de modification de la capacité ou du désir sexuel. Toutefois, la fatigue, le choc psychologique, la modification de l'image corporelle (comme l'alopecie), les effets indésirables éprouvants des traitements anticancéreux (nausées, vomissements, mucites) et la perte de confiance en soi peuvent diminuer le désir ou la capacité physique.

Même si le sujet peut être délicat à aborder, le dialogue est important. La communication et la confiance facilitent l'acceptation des modifications physiques et psychologiques chimio-induites chez les deux partenaires.

Il convient au pharmacien d'officine de prévenir le patient que ces perturbations sexuelles sont réversibles à l'arrêt du traitement. Si le dialogue ne vient pas de lui même, le patient pourra être orienté vers un psycho-oncologue ou un sexologue (La ligue contre le cancer, 2011) (DALY-SCHVEITZER, 2008) (La ligue contre le cancer, 2011).

5. Outils d'accompagnement

Du diagnostic d'annonce à l'hôpital au relais de la prise en charge en ville, l'accompagnement du patient dans sa maladie doit être établi de manière **transversale** et **coordonnée** avec les différents acteurs de santé concernés afin d'harmoniser au mieux le parcours de soins du patient.

La leucémie lymphoïde chronique reste une maladie avec une prise en charge peu connue à l'officine. Le fait qu'elle soit en évolution avec l'apparition de nouvelles thérapeutiques rend également difficile la mise à jour des connaissances. Nous verrons en ce sens quelques outils pour former et informer le pharmacien d'officine et le patient.

5.1 Plan personnalisé de soins et dispositif d'annonce

L'annonce de la maladie est réglementée afin d'entourer le malade dans les meilleures conditions possibles. Le temps médical d'annonce de la maladie permet d'informer le patient sur l'ensemble de sa prise en charge. Il reçoit un Plan Personnalisé de Soins (PPS) l'informant par écrit des diverses étapes de sa prise en charge.

Ce programme est élaboré lors de la RCP, il décrit les différents traitements à réaliser, leur durée, le lieu et les dates prévisibles auxquelles ils doivent se dérouler.

Le PPS peut être adapté ou interrompu selon la réaction du patient aux traitements ou de leur efficacité, ainsi que de l'évolution de la maladie (ONCO Nord-Pas-de-Calais, 2016) (Institut National du Cancer, 2017).

Dans un contexte de parcours de soins pluridisciplinaire, les infirmières ont un rôle dans l'annonce de la maladie. Elles participent à la consultation d'annonce, c'est-à-dire un temps d'accompagnement, d'écoute, d'information et de soutien au patient. Lui sont présentés les intervenants de sa prise en charge, les aspects techniques et les soins de support disponibles.

5.2 Dossier Communicant de Cancérologie

Le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) est un outil de communication numérique, un dossier patient informatisé, sécurisé et partagé. Il a été créé par les réseaux régionaux de cancérologie et mis en œuvre dans sept régions de France (dont la Lorraine) (Institut National du Cancer, 2016).

Cette interface permet un échange d'informations entre professionnels de santé.

Concernant le pharmacien, il est nécessaire qu'il puisse disposer d'informations actualisées sur le parcours de soins du patient. Dans la région Midi-Pyrénées, le réseau de cancérologie a ouvert l'accès du DCC aux pharmaciens d'officine.

Après une ouverture de droits, les pharmaciens ont accès au parcours de soins des patients et aux coordonnées des médecins qui interviennent dans la prise en charge. Cela permet une réelle implication du pharmacien et une véritable coordination entre professionnels de santé. Le Plan cancer 2014-2019 prévoit sa généralisation et donc une autre perspective d'harmonisation des soins (Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées, 2016).

5.3 Education thérapeutique du patient

5.3.1 Définition

D'après l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (WHO Working Group, 1998).

L'ETP est réglementée et a été créée d'après l'article 84 de la loi Hôpital, Santé Patient et Territoires (HPST) du 21 juillet 2009. L'ETP a été élargie en cancérologie et développée dans le Plan cancer 2014-2019.

L'ETP s'inscrit dans le parcours de soins du patient, le mettant comme acteur de sa maladie. Son objectif principal est d'améliorer l'adhésion thérapeutique du patient au traitement, c'est-à-dire sa motivation, sa volonté à prendre en charge sa maladie. Elle permet aussi d'anticiper les problèmes et de pouvoir améliorer la qualité de vie.

En écho à cela, il faut que le patient puisse acquérir des connaissances, des compétences sur sa maladie, son traitement afin de mieux les comprendre et de mieux se les approprier.

L'ETP se déroule en quatre étapes : le **diagnostic éducatif**, la **définition des compétences** à acquérir, la mise en place de **séances éducatives** qui peuvent être individuelles, collectives ou en alternance et enfin l'**évaluation individuelle** (HAS, 2007).

Son but est de faciliter la prise en charge des effets indésirables. Pour se faire, une formation d'une quarantaine d'heures aux chimiothérapies orales, à leurs effets indésirables, leur gestion, à des aspects comme la diététique, les activités physiques sont nécessaires aux professionnels de santé pour ensuite pouvoir former les patients suivant divers ateliers (NOIREZ, et al., 2016).

Pour se faire, l'ETP nécessite l'intervention non pas d'un professionnel de santé mais de tous les professionnels de santé pouvant aider le patient dans sa démarche : médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues ergothérapeutes, diététiciens etc.

Le pharmacien est un des maillons de la chaîne de soins devant favoriser l'interdisciplinarité. En effet, il doit encourager les échanges avec les autres professionnels de santé dans l'intérêt du patient, comme communiquer sur le suivi du patient avec les praticiens hospitaliers et de ville, connaître les limites de ces compétences en orientant le patient vers un professionnel plus à même de répondre aux demandes du patient.

Son investissement ne se résume pas à une information écrite ou orale sur la maladie sur les modalités de prises des médicaments mais sur un **diagnostic éducatif** : il faut identifier

les besoins, les attentes et formuler les compétences à acquérir pour pouvoir les évaluer par la suite.

En résumé, l'ETP a un objectif triple : transmettre un **savoir**, faire acquérir des compétences (**savoir faire**) et faire maîtriser les événements (**savoir être**).

Dans un contexte plus large que le traitement de la LLC, la prise en charge des chimiothérapies orales est un défi actuel.

5.3.2 Les programmes

En réponse à l'appel à projet de l'Institut National du Cancer, le réseau de cancérologie de Lorraine, ONCOLOR, a mis en place le programme **Formation Action Cancer Education** (FACE). Il est en partenariat avec l'Ordre national des médecins, pharmaciens et infirmières ainsi que l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) de chacun d'entre eux.

Depuis 2014, le projet se construit avec trois groupes de travail. Un premier qui va élaborer des fiches d'information pour le professionnel de santé et pour le patient. Un second qui va permettre la formation des professionnels de santé à l'éducation thérapeutique puis enfin un groupe de réflexion sur la mise en action du relais hôpital/ville. L'inclusion de patients au programme reste à ce jour à venir.

Le point de départ n'est pas une chimiothérapie orale ou une pathologie mais le patient. La mise en pratique se fait à partir d'un patient d'abord et de son traitement ensuite. Il y aura la possibilité d'une formation raccourcie (deux fois trois heures) sous forme de e-learning sur le traitement prescrit.

L'accord de développement de programme d'éducation thérapeutique se fait après une demande de l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour un établissement de santé et non pour un projet commun.

C'est ainsi que le programme **EDUTHERAPIE** a été créé au Centre d'Oncologie de la polyclinique de Gentilly. Dans un premier temps, le suivi téléphonique a été établi avec une infirmière de coordination. Après un consentement écrit de la part du patient qui autorise l'équipe médicale à le joindre à son domicile, des rendez vous à J7, à J14 puis suivant les besoins du patient étaient fixés. Cela permet d'éviter les consultations en urgence et d'anticiper les intolérances. Depuis maintenant janvier 2016, différents ateliers à la clinique mais aussi à la ligue sont organisés soit de façon individuelle, soit de façon collective.

Une réunion est également prévue au premier trimestre 2017, rassemblant la région Grand Est, organisée par ONCOLOR et centrée autour de la formation est de l'information ayant pour thème « le pharmacien d'officine et le patient atteint de cancer ».

5.4 Fiches pratiques à l'officine

L'étendue des domaines de compétences du pharmacien est large et diversifiée, allant par exemple d'un simple mal de gorge au sida.

Il est alors concevable que pour une pathologie lourde, peu connue et complexe comme la LLC, le pharmacien ait besoin de mettre à jour ses connaissances ; qu'il y ait un travail de réflexion, d'approfondissement sur la maladie et ses traitements.

Si ce manque d'informations peut se comprendre, la nécessité d'y remédier est justifiée afin d'apporter au patient le plus de précisions possibles à ses questions mais également de pouvoir anticiper les besoins et le prévenir de certains risques.

Voici donc deux propositions de fiches papier destinées au pharmacien et par extension à l'équipe officinale.

La première est une fiche explicative de la pathologie, avec les points clés de la maladie permettant de la situer dans son contexte global. Il se peut que le patient vienne à la pharmacie demandant des informations à propos de son hémogramme, c'est pour quoi on s'attachera également à la lecture correcte d'un hémogramme avec un rappel des valeurs de référence des différents éléments.

La deuxième est une fiche explicative des principaux traitements et de ces modalités de délivrance avec un recto pour les drogues disponibles à l'officine et un verso pour les thérapies orales disponibles à la rétrocession mais qui pourront peut-être dans l'avenir quitter la réserve hospitalière.

On ne s'attardera pas sur les médicaments administrés à l'hôpital pour ne pas diluer la partie primordiale. Le but de cette fiche est de cibler les principaux effets indésirables organisés par système, les risques associés, leur prévention et la conduite à tenir face à ces risques.

Les recommandations générales pour les thérapies orales seront également rappelées afin de promouvoir leur bonne utilisation et gestion.

LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B

= hémopathie maligne qui touche les lymphocytes B **matures** (≠ leucémie aigüe → immatures)
 Accumulation de lymphocytes B matures dans **SANG, MOELLE, ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES** (rate ganglions)

→ Excès de prolifération }  Lymphocytes nombreux mais non fonctionnels
 → Défaut d'apoptose }

QUI	- 2/3 des patients : hommes - > 60 ans ++ (maladie du sujet âgé) - Fréquence : 12,5 % des hémopathies malignes / 1 % des cancers (chiffres 2012)		
DECOUVERTE SYMPTOMES	- Examen sanguin de routine ou si fatigue ++ / fièvre persistante - Signes : <ul style="list-style-type: none"> • Asthénie • Adénopathies • Infections fréquentes 		
DIAGNOSTIC	- Hémogramme : hyperlymphocytose persistante (plus de 3 mois) → lymphocytes > 5 G/L - Immunophénotypage : Score de Matutes > 4		
EVOLUTION	- 3 stades selon la classification de Binet (A, B et C) → Dépend de la présence d' anémie et/ou thrombopénie et du nombre d' aires ganglionnaires touchées - Transformation en lymphome agressif : Syndrome de Richter (2 à 10 % des patients) → mauvais pronostic - Possibilité Anémie Hémolytique AutoImmune (AHA) (5 à 15 % des patients)		
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	Stade A → si pas de signe d'évolution → pas de traitement surveillance ++ → (examen clinique, hémogramme, bilan rénal, hépatique, LDH, β2microglobuline, protéines sériques)		
	Stades B et C → chimiothérapie, immunochimiothérapie, thérapie ciblée Choix de la prise en charge thérapeutique : dépend de l'état général du patient/comorbidités/cytogénétique → Si délétion 17p ou mutation TP53 → mauvais pronostic → résistance aux traitements classiques → prise en charge différente		
	Si absence de délétion 17p et mutation TP53 Plusieurs options, la plus courante : FCR (Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab) 3 jours de cure / 1 cycle = 28 jours → en général 6 cycles		
	+ Fludarabine (FLUDARA®) IV/voie orale - Analogue de purine  Insuffisance rénale chronique AHA	+ Cyclophosphamide (ENDOXAN®) IV/voie orale - Agent alkylant  Insuffisance médullaire Infections urinaires	+ Rituximab (MABTHERA®) IV - Anticorps monoclonal anti CD20  Infections sévères Déficit sévère immunitaire
	+ Chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®) voie orale – Agent alkylant (si âge avancé et comorbidités ++) EI : Toxicité hématologique Azoospermie/aménorrhée Rashes cutanés		
	Si délétion 17p ou mutation TP53 Inhibiteur du BCR (B-Cell Receptor) A prendre tous les jours		
+ Ibrutinib (IMBRUVICA®) Voie orale → rétrocession  Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 Millepertuis, pamplemousse, orange amère, AVK	+ Idélalisib (ZYDELIG®) (+ Rituximab à l'hôpital) Voie orale → rétrocession  Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4		
EI : Hémorragies, cytopénie Troubles cardiaques (fibrillation auriculaire)			
EI : Diarrhées, colites Pneumopathie interstitielle			

Patient peut venir à la pharmacie avec sa prise de sang.

Valeurs à regarder en premier :

1. Taux de **lymphocytes** → évolution de la maladie/neutropénie induite par chimiothérapie ou thérapie ciblée

2. Taux d'**hémoglobine** → anémie complication invalidante

3. **Plaquettes** → avoir une vue d'ensemble de la 3^{ème} lignée

Si traitement par inhibiteur du BCR : possibilité d'une augmentation lymphocytose → normal, montre que traitement fonctionne

Valeurs de référence :

Globules rouges : 4,2 – 5,7. 10¹²/L
Hémoglobine : 12-16 g/dL chez la femme 13-17 g/dL chez l'homme

Globules blancs : Polynucléaires neutrophiles : 1,5 – 7. 10⁹/L
 Polynucléaires éosinophiles : 0,2 – 0,4. 10⁹/L
 Polynucléaires basophiles : 0,01 – 0,1. 10⁹/L
 Monocytes : 0,2 – 0,8. 10⁹/L
Lymphocytes : 1,5 – 4. 10⁹/L

Plaquettes : 150-400 10⁹/L

Recommandations vaccinales :

- Contre indication absolue : vaccins vivants atténués
- Antigrippal : tous les ans
- Pneumocoque : Prévenar13® 2 mois après Pneumo23®
- Méningocoque

 Contre indication

 Forme orale disponible en ville

 Non disponible en ville

 CHLORAMINOPHENE® gélules 2 mg Chlorambucil Agent alkylant		Prescription : médecin de ville ou hospitalier LE MATIN A JEUN en une prise unique	
Système touché	Risques associés	Prévention/ Mesures hygiéno diététiques	Conduite à tenir face à ces risques
Sanguin	Leucopénie : ↓ GB* → infections	Antibiotiques, G-CSF Limiter contacts avec personnes malades, lieux collectifs, manger aliments cuits	 Si signes infectieux (fièvre, toux, frissons, sueurs, douleurs en urinant ...) ou hémorragiques (pétéchies, hématomes...) → MEDECIN
	Thrombopénie : ↓ plaquettes → Hémorragie	Brosse a dents souple, éviter aspirine, ibuprofène	
Cutanéo-muqueux	Xérose cutanée Prurit	Emollient Protection solaire	Hydrater, savon gras
Digestif	Nausées/Vomissements	Manger lentement, hydratation orale, fractionner les repas, éviter aliments gras frits	Antiémétiques
Respiratoire	Toxicité pulmonaire		 Si difficulté à respirer → MEDECIN
Reproducteur	Aménorrhée Ménopause précoce Oligospermie/Azoospermie	Congélation spermatozoïdes/ovocytes	Encourager le dialogue → sexologue/psycho-oncologue

 ENDOXAN® comprimés 50mg Cyclophosphamide Agent alkylant		Prescription : médecin de ville ou hospitalier LE MATIN A JEUN en une prise unique avec un grand verre d'eau	
Système touché	Risques associés	Prévention/ Mesures hygiéno diététiques	Conduite à tenir face à ces risques
Sanguin	Leucopénie : ↓ GB* → Infections	Antibiotiques, G-CSF Limiter contacts avec personnes malades, lieux collectifs, manger aliments cuits	 Si signes infectieux (fièvre, toux, frissons, sueurs, douleurs en urinant...) ou hémorragiques (pétéchies, hématomes...) → MEDECIN
	Thrombopénie : ↓ plaquettes → Hémorragie	Brosse a dents souple, éviter aspirine, ibuprofène	
Digestif	Nausées/ Vomissements Diarrhées > 5 selles/j	Manger lentement, hydratation orale, fractionner les repas, éviter aliments gras frits	Antiémétiques Antidiarrhéiques
Urinaire	Cystite hémorragique	Hydratation +++ Uromitrexan®	 Si anurie, hématurie, douleurs vésicales → MEDECIN
Reproducteur	Aménorrhée Azoospermie	Congélation des spermatozoïdes/ovocytes	Encourager le dialogue → sexologue/ psycho-oncologue
Cutanéo-muqueux	Réaction allergique Alopécie	Antihistaminique Corticoïdes Éviter colorations/ décolorations	 Si bulles sur la peau → MEDECIN

 FLUDARA® comprimés 10mg Fludarabine Analogue de purine		Prescription : PIH** 6 mois renouvellement par hématologues, oncologues et médecins internistes A JEUN ou AU COURS DU REPAS en une prise unique	
Système touché	Risques associés	Prévention/ Mesures hygiéno diététiques	Conduite à tenir face à ces risques
Sanguin	Lymphopénie / neutropénie : ↓ PNN → Immunodépression → infections	Prophylaxie anti infectieuse Limiter contacts avec personnes malades, lieux collectifs Se laver régulièrement les mains, manger aliments cuits	 Si signes infectieux (fièvre, toux, frissons, sueurs, douleurs en urinant...) ou hémorragiques (pétéchies, hématomes...) → MEDECIN
	Thrombopénie : ↓ plaquettes → hémorragie	Brosse a dents souple, éviter aspirine, ibuprofène	
	Anémie : ↓ Hb → fatigue, dyspnée	Hémogramme hebdomadaire Prendre du repos, aliments riches en fer	
	Syndrome de lyse tumorale	Hyperhydratation (eaux de Vichy) + allopurinol	
Cutanéo-muqueux	Stomatite → aphte, plaie de la bouche Dose dépendant	Brosse à dent souple (avec dentifrice sans menthol), éviter aliments chauds, épicés, alcool	Bains de bouche bicarbonate
	Alopécie	Éviter colorations décolorations, brosse molle	
Digestif	Diarrhée → ≥3 selles/jour	Éviter aliments gras frits, café, boissons glacées, pain complet, alcool, fruits crus	2L d'eau par jour (tisane, bouillons), féculents, carottes, banane, fractionner les repas Lopéramide diosmectine
	Nausées/Vomissements	Fractionner les repas Éviter aliments gras frits	Antiémétiques
Nerveux	Neuropathie périphérique → Confusion, perte visuelle Dose dépendant	Éviter de conduire	 Si perte ou modification de la vision → MEDECIN

 Sont associés avec un anticorps monoclonal (rituximab MabThera®) dans le protocole FCR

 Seul ou en association avec un anticorps monoclonal par voie IV disponible et administré à l'hôpital

 **CONTRE-INDICATIONS** pour tous : Vaccin anti-marijuana (les autres autres vaccins vivants atténués sont déconseillés), phénytoïne immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)

 Tous les 3 disponibles à l'officine, liste I remboursement à 100% de la sécurité sociale.

 **SI OUBLI : ne pas doubler la dose, prendre le comprimé à heure habituelle**

RECOMMANDATIONS GENERALES :

-  Se laver les mains avant et après manipulation des comprimés
-  Si souillures des draps ou vêtements (vomissements...) laver séparément et immédiatement le linge à haute température (60-90°C)
-  Ne pas mettre à la poubelle les emballages et les comprimés → les rapporter au pharmacien
-  Uriner en position assise pour éviter contamination accidentelle
-  Si vomissements : ne pas reprendre de comprimés
-  Ne pas écraser ou mâcher les comprimés ou ouvrir les gélules
-  Contraception efficace pendant et après traitement

GB* : globules blancs PIH** : Prescription Initiale Hospitalière

IMBRUVICA® gélules 140mg Ibrutinib Inhibiteur de BTK (Bruton Tyrosine Kinase)		Disponible à la rétrocession A JEUN ou AU COURS DU REPAS en une prise unique SI OUBLI : ne pas doubler la dose → heure habituelle	
Système touché	Risques associés	Prévention/ Mesure hygiéno diététiques	Conduite à tenir face à ces risques
Sanguin	Anémie : ↓ Hb	Prendre du repos, aliments riches en fer	⚠ Si signes infectieux (fièvre, toux, frissons, douleurs en urinant...) ou hémorragiques (pétéchies, hématomes...) → MEDECIN
	Neutropénie : ↓ PNN	Antibiotiques, G-CSF Limiter contacts personnes	
	Thrombopénie : ↓ plaquettes → Hémorragie Ecchymose hémorragie	Brosse à dents souple, éviter aspirine, ibuprofène	
	Syndrome de lyse tumorale	Hyperhydratation (eaux de Vichy) + allopurinol	
Digestif	Nausées/Vomissements	Eviter aliments gras frits, café, boissons glacées, pain complet, alcool, fruits crus	Antiémétiques
	Diarrhées	Fractionner les repas Eviter aliments gras frits	2L d'eau par jour (tisane, bouillons), féculents, carottes, banane fractionner les repas Lopéramide diosmectine
Musculaire	Crampes, arthralgie (mains pieds mollets cuisses)	Hydratation ++ Pas de gestes répétitifs Exercices légers	Si douleurs persistantes → MEDECIN (Solupred Hexaquine)
Cutanéomuqueux	Eruption cutanée, rash	Pain surgras, crème émolliente, savon doux, hydratation, protection solaire	⚠ Si bulles, vésicules sur la peau → MEDECIN
	Stomatite → aphte plaie de la bouche	Brosse à dent souple (avec dentifrice sans menthol), éviter aliments chauds, épicés, alcool	Bains de bouche bicarbonate
Cardio vasculaire	Fibrillation Auriculaire	Repos fréquent, bonne hygiène de vie	⚠ Si palpitations, accélération rythme cardiaque, battements cœur irréguliers → MEDECIN
	Troubles de la coagulation → ecchymose, pétéchie, hémorragie	Surveillance NFS AVK, huile de poisson, vitamine E contre indiqués (risque saignements ++)	⚠ Interruption ibrutinib 3 à 7 jours avant et après chirurgie
Respiratoire	Infections des voies respiratoires supérieures	Prévenir médecin si dyspnée toux fièvre	→ MEDECIN

Si prise de sang montre augmentation des lymphocytes : normal → traitement efficace (habituellement ↓ des lymphoadénopathies observée)

⚠ **CONTRE INDICATION : Millepertuis** : tisanes, infusions, compléments alimentaires

⚠ **Pamplemousse, orange amère** : fruits frais, jus confitures, compléments alimentaires

→ **Inhibiteurs enzymatiques** : alfuzosine, ciclosporine, fentanyl, anticoagulants oraux directs : ↑ **toxicité**

→ **Inducteurs enzymatiques** : rifampicine, phénytoïne, millepertuis, carbamazépine, : ↓ **efficacité**

➕ Tous les 2 disponibles à la rétrocession

ZYDELIG® comprimés 100mg /150mg Idélalisib Inhibiteur de PI3Kδ (isoforme δ de la Phosphatidylinositol-3 Kinase)		Disponible à la rétrocession A JEUN ou AU COURS DU REPAS en deux prises (12h d'intervalle) SI OUBLI < 6H → prendre la dose oubliée SI OUBLI > 6H → attendre dose suivante	
Système touché	Risques associés	Prévention/ Mesure hygiéno diététiques	Conduite à tenir face à ces risques
Sanguin	Neutropénie : ↓ PNN → Infections	Limiter contacts avec personnes malades Se laver régulièrement les mains, manger aliments cuits	⚠ Si signes infectieux (fièvre, toux, frissons...) ou hémorragiques → MEDECIN
Digestif	Diarrhée → apparition tardive (quelques mois après le début du traitement) Colite	Eviter aliments gras frits, café, boissons glacées, pain complet, alcool, fruits crus	2L d'eau par jour (tisane, bouillons), féculents, carottes, banane fractionner les repas Lopéramide diosmectine
Cutanéomuqueux	Rash Eruption cutanée : boutons ou bulles avec apparence ampoule, gonflements irritation	Pain surgras Crème émolliente Savon doux Hydratation Protection solaire	⚠ Si bulles, vésicules sur la peau → MEDECIN (prescription cycline dermocorticoïdes Antihistaminiques +/- corticoïdes)
Respiratoire	Pneumopathie → Dyspnée toux fièvre	Prévenir médecin si dyspnée toux fièvre	→ MEDECIN
Biologie	↑ ASAT/ALAT : 12 1 ^{ères} semaines → réversible	Bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine) régulier	⚠ Si ASAT/ALAT ≥ 3 fois la normale → MEDECIN
	↑ Triglycérides	Bilan lipidique régulier	

☐ Associé à un anticorps monoclonal : rituximab (MabThera®)

RECOMMANDATIONS GENERALES :

-  Se laver les mains avant et après manipulation des comprimés
-  Si souillures des draps ou vêtements (vomissements...) laver séparément et immédiatement linge à haute température (60-90°C)
-  Ne pas mettre à la poubelle les emballages et les comprimés, → les rapporter au pharmacien
-  Uriner en position assise pour éviter contamination accidentelle
-  Si vomissements : ne pas reprendre de comprimés
-  Ne pas écraser ou mâcher les comprimés ou ouvrir les gélules
-  Contraception efficace pendant et après traitement

5.5 Autres

Les réseaux de soins, les associations de patients sont des acteurs importants dans l'accompagnement de celui-ci.

Afin d'appuyer un soutien supplémentaire au patient, le pharmacien peut lui suggérer quelques associations comme **l'association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström** (SILLC) qui est destinée aux patients, à leurs proches mais aussi aux professionnels de santé.

Ils peuvent y retrouver des documentations sous forme de bande dessinées, de vidéos qui expliquent les différents aspects de la maladie et un espace de partage d'expérience, d'échanges pour le patient.

Cette association lui permet également de participer à des réunions régionales avec des spécialistes (SILLC, 2016).

D'autres peuvent être citées comme France lymphome espoir ou Laurette Fugain.

Si les pharmaciens ont des questions sur tel ou tel médicament, des informations supplémentaires peuvent être données via différentes sources.

On note par exemple les sites :

- De l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutiques (OMÉDIT) de Haute Normandie : <http://www.omedit-hautenormandie.fr/>
- Du réseau d'oncologie de Midi-Pyrénées : <http://www.oncomip.org/>

Des fiches sur les médicaments pour les patients et pour les professionnels de santé y sont répertoriées.

CONCLUSION

Comme nous avons pu le voir, la LLC est une pathologie complexe, de par sa physiopathologie, de par sa prise en charge. Les innovations thérapeutiques, la disponibilité croissante des drogues par voie orale constituent de réels progrès dans la façon d'aborder la maladie. Pour pouvoir répondre néanmoins à l'efficacité de ces innovations, l'adhérence du patient à sa pathologie, à son traitement est un véritable enjeu. Un enjeu qui est également économique. En effet, des complications liées à la non adhérence ou à une mauvaise observance compromettent l'efficacité du traitement engendrant des coûts supplémentaires (hospitalisations) qui pourraient être évités.

Dans ce contexte de réorganisation du parcours de soins, la prise en charge doit alors s'inscrire dans une pluridisciplinarité, une plus forte communication entre professionnels de santé, et ce dès l'initiation du traitement. Pour se faire, nous avons vu quelques outils pour permettre à l'équipe officinale d'être prête à l'accueil du patient en maîtrisant les bases de la maladie et des médicaments prescrits. Son rôle ne se résume pas à des conseils oraux à chaque délivrance, mais par exemple à la mise en place d'un rendez vous pharmaceutique à chaque moment clé du traitement (instauration, modification, problèmes rencontrés, maladie opportuniste) permettant d'évaluer l'observance et l'adhérence du patient. Dans une pathologie où la thérapeutique n'est pas figée et en constante évolution, la mise à jour des connaissances est compliquée. On peut alors imaginer une collaboration plus étroite avec le pharmacien hospitalier, via un contact avec le pharmacien d'officine à la sortie du patient de l'établissement de santé, lui faisant une note sur la pathologie, les traitements prescrits leurs effets indésirables, les interactions, les points particuliers où il lui faudra être vigilant, les numéros utiles. Le pharmacien doit s'inclure également en remontant les informations au cas où un problème se pose. Il doit pouvoir aussi orienter le patient vers des associations de patients, les réseaux de soins qui aideront le patient à mieux vivre avec sa maladie.

Ce concept n'est en rien restrictif et doit pouvoir s'appliquer à de nombreuses maladies. Le pharmacien doit pouvoir adapter son exercice selon les grandes pathologies rappelant ainsi son rôle majeur dans le système de santé français.

BIBLIOGRAPHIE

ANSM. 2012. ATU Nominative - Protocole d'utilisation thérapeutique et recueil d'informations Campath (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. *ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] Septembre 2012. [Citation : 1 décembre 2016.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecd9e2fcc0920b0a57242d7822f9e9eb.pdf.

ANSM. 2016. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU). *ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 2016. [Citation : 15 novembre 2016.] [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0).

ANSM. 2016. Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour huit nouveaux médicaments : retour sur la réunion de juillet 2016 du CHMP - Point d'information. *ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 28 juillet 2016. [Citation : 29 novembre 2016.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-huit-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-juillet-2016-du-CHMP-Point-d-information>.

ANSM. 2012. L'ANSM et la SFH rappellent le cadre de délivrance des ATU nominatives de Campath (alemtuzumab) - Point d'information. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. [En ligne] 25 septembre 2012. [Citation : 1 décembre 2016.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-et-la-SFH-rappellent-le-cadre-de-delivrance-des-ATU-nominatives-de-Campath-alemtuzumab-Point-d-information>.

ANSM. 2016. Résumé des Caractéristiques Produit. *ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 22 août 2016. [Citation : 8 décembre 2016.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c43c489a9612dec91d4d0cdb9934173a.pdf.

ARNOULET, C., et al. 2006. Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. John Libbey Eutotext, 2006, Vol. 12, 6, pp. 22-27.

AULT, R, HILMANN, H et RINDER, K. 2007. *Hématologie en pratique clinique Guide de diagnostic et de traitement*. Paris : Flammarion, 2007. p. 471.

AURRANT, T., et al. 2013. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. John Libbey Eurotex, janvier 2013, Vol. 19, 1, pp. 4-9.

BATTEUX, F., et al. *Lymphocytes B : diversité ontogénèse, différenciation et activation*.

BERTHOZAT, C., et al. 2014. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine*. s.l. : Le Moniteur des pharmacies, 2014. pp. 156-160. 9791090018716.

BERTHOZAT, C., et al. 2014. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine*. Courbevoie : Le Moniteur des pharmacies, 2014. pp. 96-99. 9791090018716.

BERTHOZAT, C., et al. *Guide d'aide à l'usage des anticancéreux disponibles en officine*. Courbevoie : Le Moniteur des pharmacies Newsmed. pp. 7-14.

BINET, JL., et al. 1981. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1 juillet 1981, Vol. 48, 1, pp. 198-206.

BROUET J-C, LEPORRIER M. 2003. *Leucémie lymphoïde chronique*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003. p. 94.

BURCHERI, et al. 2015. Référentiel régional onco-LR Comité onco-hématologie Leucémie Lymphoïde Chronique B. *Onco LR*. [En ligne] 26 novembre 2015. [Citation : 25 novembre 2016.]

http://www.oncolr.org/upload/Espace_professionnel/Recommandations_regionales/LLC%20Reco%20r%C3%A9seau%20oncoLR4-12.pdf.

BURGER, JA. et BUGGY, JJ. 2013. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). *Leuk Lymphoma*. Novembre 2013, Vol. 54, 11, pp. 2385-2391.

BURGER, JA., BURGER, M. et KIPPS, TJ. 1999. Chronic lymphocytic leukemia B cells express functional CXCR4 chemokine receptors that mediate spontaneous migration beneath bone marrow stromal cells. *Blood*. 1999, Vol. 94, 11, pp. 3658-3667.

BYRD, JC., et al. 2016. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 28 janvier 2016, Vol. 374, 4, pp. 323-332.

CANG, S., et al. 2015. ABT-199 (venetoclax) and BCL-2 inhibitors in clinical development. *Journal of Hematology & Oncology*. BioMed Central, 20 novembre 2015, Vol. 8, 129, pp. 1-8.

CAPIETTO, AH., et al. 2010. Emerging concepts for the treatment of hematological malignancies with therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Drug Targets*. Juillet 2010, Vol. 11, 7, pp. 790-800.

CARON SERVAN, B., et al. 2012. Recommandations pour le diagnostic et l'interprétation d'une hyperlymphocytose sanguine. *Les cahiers Cerba*. Laboratoire CERBA, 2012, Vol. 3.

CAZIN, B. 2003. Classification pronostique de la LLC. *Hématologie*. John Libbey Eurotext, septembre/octobre 2003, Vol. 9, 5.

CHANAN-KHAN, A., et al. 2016. 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. *The Lancet Oncology*. Février 2016, Vol. 17, 2, pp. 200-211.

CHANG, BY., et al. 2011. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 ameliorates autoimmune arthritis by inhibition of multiple effector cells. *Arthritis Res Ther*. 13 juillet 2011, Vol. 13, 4.

CHEMINANT, M. 2009. Pronostic péjoratif des mutations du gène P53 dans la LLC. *Hématologie*. John Libbey Eurotext, Mai-juin 2009, Vol. 15, 3.

Clinical Trials. 2016. A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO). *Clinical Trials*. [En ligne] juillet 2016. [Citation : 30 décembre 2016.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004522>.

COIN, G. 2014. Item 315 - Examens paracliniques d'une leucémie lymphoïde chronique. *Smartfiches Médecine*. [En ligne] Pocket Booster, 7 août 2014. [Citation : 28 avril 2016.] <http://smartfiches.fr/oncologie/item-315-leucemies-lymphoïdes-chroniques/examens-paracliniques>.

COMAN, T. et KARLIN, L. 2011. *Cahiers des ECN : Hématologie-Oncohématologie.* s.l. : ELSEVIER MASSON, 2011. p. 342.

Comission européenne. 2016. Comssion européenne. *Résumé des Caractéristiques Produit.* [En ligne] 2016. [Citation : 3 décembre 2016.] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134793/anx_134793_fr.pdf.

Commission européenne. 2014. Résumé des caratéritisques produits. *Commission européenne.* [En ligne] 23 juillet 2014. [Citation : 5 décembre 2016.] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160613134971/anx_134971_fr.pdf.

CRAMER, P. et HALLEK, M. 2011. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know ? *Natural Review Clinical Oncology.* Janvier 2011, Vol. 8, 1, pp. 38-47.

DÖHNER, H., et al. 1997. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood.* 01 avril 1997, Vol. 89, 7, pp. 2516-2522.

DÖHNER, H., et al. 2000. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medecine.* 28 Décembre 2000, Vol. 343, 26, pp. 1910-1916.

DALLE, S. et DUMONTET, C. 2007. Rituximab : mode d'action et de résistance. *Bulletin du cancer.* John Libbey Eurotext, février 2007, Vol. 94, 2, pp. 198-202.

DALY-SCHVEITZER, N. 2008. *Suivi médical du patient traité pour un cancer.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. p. 302.

D'ARENA, G. et MUSTO, P. 2014. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis. *Translational Medecine Unisa.* 2014, Vol. 8, pp. 75-79.

DE DECKER, L. 2009. Le Cumulative illness rating scale. *Annales de Gérontologie.* John Libbey Eurotext, 1 janvier 2009, Vol. 2, 1, pp. 9-11.

DEGRER, P., et al. 2006. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 16 novembre 2006, Vol. 21, 1, pp. 12-17.

DIGHIERO, G., et al. 1998. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medecine.* 1998, Vol. 338, 21, pp. 1506-1514.

DRANOFF, G. 2004. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nture Reviews Cancer.* Janvier 2004, Vol. 4, 1, pp. 11-22.

EICHHORST, BF., et al. 2015. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* septembre 2015, Vol. 26, suppl 5.

EICHHORST, BF., et al. 2006. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006, Vol. 107, 3, pp. 885-891.

EMA. 2014. Résumé des caractéristiques du produit. *European medicines agency*. [En ligne] 16 janvier 2014. [Citation : 7 décembre 2016.] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.

EMA. 2016. Résumé EPAR à l'intention du public - Gazyvaro obinutuzumab. *European Medicines Agency*. [En ligne] Juillet 2016. [Citation : 5 décembre 2016.] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002799/WC500171597.pdf.

EMA. 2016. Résumé EPAR à l'intention du public - Zydelig Idélalisib. *European Medicines Agency*. [En ligne] Septembre 2016. [Citation : 20 décembre 2016.] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003843/WC500175380.pdf.

Encyclopédie Médicale Medix. 2014. Leucémie lymphoïde chronique. *Medix cours de médecine*. [En ligne] 2014. [Citation : 7 mai 2016.] <http://www.medix.free.fr/sim/leucemie-lymphoide.php>.

EPSTEIN, J. 2012. Dosage des lactates déshydrogénases (LDH). *Healthline*. [En ligne] 7 août 2012. [Citation : 20 Juin 2016.] <http://fr.healthline.com/health/dosage-des-lactates-deshydrogenases-ldh#Pr%C3%A9sentationdelalacticod%C3%A9shydrog%C3%A9nase1>.

EVEN, C. et PERUCHET, N. 2011. *Oncologie générale et éléments de soin de support*. Paris : Margaux Orange, 2011.

EVRARD, S., et al. 2005. Facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique : apport des marqueurs biologiques récents. *Annales de Biologie Clinique*. John Libbey Eurotext, novembre-décembre 2005, Vol. 63, 6, pp. 589-597.

FABBRI, G., et al. 2011. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*. 4 juillet 2011, Vol. 208, 7, pp. 1389-1401.

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale française contre le cancer. 2005. *Fatigue et cancer : guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches*. Paris : FNCLCC, 2005. p. 65.

FEUGIER, P. 2006. Idées vraies fausses sur la leucémie lymphoïde chronique. [En ligne] Décembre 2006.

France Lymphome espoir. 2015. Info Patient-mon traitement Zydelig. *France Lymphome espoir*. [En ligne] Décembre 2015. [Citation : 3 janvier 2017.] <http://www.francelymphomeespoir.fr/files/publications/documents/attachments/fiche-zydeli-a4-1.pdf>.

FRIEDMAN, DR. et WEINBERG, JB. 2013. Inhibition of B-Cell Receptor Signaling as a Therapeutic Strategy for Treatment of CLL. *The Hematologist*. Mai-juin 2013, Vol. 10, 3.

FURMAN, RR., et al. 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 13 mars 2014, Vol. 370, 11, pp. 997-1007.

FURMAN, RR., et al. 2014. The New England Journal of Medicine. *Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia*. Juin 2014, Vol. 370, 24, pp. 2352-2354.

FUSI, C. et BONTEMPS, F. 2010. Le Moniteur des pharmacies - Formation : Chimiothérapie orale en ville, 15 cas pratiques. *Le Moniteur des pharmacies*. 12 juin 2010, Vol. 2835, cahier 2.

FUSI, C. et BONTEMPS, F. 2012. Le Moniteur des pharmacies - Formation : les anémies et neutropénie chimio-induites. *Le Moniteur des pharmacies*. 24 mars 2012, Vol. 2926, cahier 2.

GARBAN, F., ZELEK, L. et SOTTO, JJ. 2001. *Guide pratique des hémopathies malignes*. s.l. : MASSON, 2001. pp. 65-70. 2901227872.

GENTILE, M., et al. 2016. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *European Journal of Cancer*. Elsevier, juin 2016, Vol. 60, pp. 154-165.

GLENNIE, MJ., et al. 2007. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007, Vol. 44, 16, pp. 3823-3827.

GODEAU, B. 2014. Purpura thrombopénique immunologique ou « PTI ». *Société Nationale Française de Médecine Interne*. [En ligne] Octobre 2014. [Citation : 3 janvier 2017.] <http://www.snfmi.org/content/purpura-thrombopenique-immunologique-ou-pti>.

GOEDE, V. et HALLEK, M. 2011. Optimal Pharmacotherapeutic Management of Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs Aging*. 1 mars 2011, Vol. 28, 3, pp. 163-176.

GOEDE, V., et al. 2014. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England Journal of Medicine*. 20 mars 2014, Vol. 370, 12, pp. 1101-1110.

GORIN, N-C., PHILIP, T. et SYMANN, M. 1996. *Manuel pratique d'héματο cancérologie et de chimiothérapie*. Paris : Frison Roche, 1996. pp. 461-469.

GOUTORBE, K. 2014. Nausées et vomissements chimio-induits (NVCi). *Le Moniteur des pharmacies*. 5 juillet 2014, Vol. 3039, cahier 1.

GRANZIERO, L., et al. 2001. Survivin is expressed on CD40 stimulation and interfaces proliferation and apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001, Vol. 97, 9, pp. 2777-2783.

GUARINI, A., et al. 2008. BCR ligation induced by IgM stimulation results in gene expression and functional changes only in IgVH unmutated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Blood*. 2008, Vol. 112, pp. 782-792.

HALLEK, M., et al. 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010, Vol. 376, 9747, pp. 1164-1174.

HALLEK, M., et al. 2008. 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, Vol. 111, 12, pp. 54476-5456.

HALLEK, M., et al. 1996. Serum beta(2)- microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. Août 1996, Vol. 22, 5-6, pp. 439-447.

HAS. 2003. ANAES - Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile - Synthèse des recommandations. *HAS*. [En ligne] Septembre 2003. [Citation : 1 décembre 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_fiche_de_synth_350se_chimioth_351rapie-2.pdf.

HAS. 2011. Commission de la transparence - Avis - Chloraminophène 2 mg, gélule. [En ligne] 5 janvier 2011. [Citation : 1 décembre 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/chloraminophene_-_ct-_9213.pdf.

HAS. 2005. *Commission de la Transparence - Fludara, 10 mg comprimé pelliculé.* 2005.

HAS. 2007. Education thérapeutique du patient - Définition, finalités et organisation. *HAS*. [En ligne] juin 2007. [Citation : 27 décembre 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf.

HAS. 2011. Guide ALD n° 30 « Leucémie lymphoïde chronique ». *HAS*. [En ligne] juin 2011. [Citation : 2 avril 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf.

HODGSON, K., et al. 2011. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity : a systematic review. *Haematologica*. Mai 2011, Vol. 96, 5, pp. 752-761.

HOERNI, B. et ROBERT, J. 2011. *Dictionnaire humanisé des cancers*. Paris : Frison-Roche, 2011. p. 607.

Incocancer. 2016. *Infocancer*. [En ligne] 31 août 2016. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/maladie/quelques-donnees-generales.html>.

InfoCancer. 2012. Mucites et aphtes. *InfoCancer*. [En ligne] 28 mars 2012. [Citation : 8 décembre 2016.] <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/mucite-et-aphtes.html>.

Inpes. 2015. Infections invasives à pneumocoque : vaccination. *Institut national de prévention et d'éducation pour la santé*. [En ligne] Avril 2015. [Citation : 18 décembre 2016.] <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1656.pdf>.

Inpes. 2015. Vaccinations chez les adultes immunodéprimés. *Institut national de prévention et d'éducation pour la santé*. [En ligne] Juin 2015. [Citation : 18 décembre 2016.] <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1671.pdf>.

Institut National du Cancer. 2011. *Comprendre la chimiothérapie*. Boulogne Billancourt : INCa, 2011. p. 128.

Institut National du Cancer. 2017. Dictionnaire - programme personnalisé de soins. *Institut National du Cancer*. [En ligne] 7 janvier 2017. [Citation : 7 janvier 2017.] <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/programme-personnalise-de-soins>.

Institut National du Cancer. 2015. *La chimiothérapie orale du cancer en 2014*. Boulogne-Billancourt : Institut National du Cancer, 2015. p. 7, Notes d'analyse.

Institut National du Cancer. 2016. Le dossier communicant de cancérologie. *Institut National du Cancer*. [En ligne] 29 juin 2016. [Citation : 30 décembre 2016.] <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Le-dossier-communicant-de-cancerologie>.

Institut National du Cancer. 2010. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*. s.l. : Institut National du Cancer, 2010. Santé publique soin des malades.

Institut National du Cancer. 2009. *Traitements du cancer et chute de cheveux*. Boulogne-Billancourt : INCa, 2009. p. 31.

IUCT Oncopole. 2015. Anticancéreux oraux à domicile : mode d'emploi. *Institut Universitaire du Cancer de Toulouse*. [En ligne] 26 février 2015. [Citation : 1 décembre 2016.] <http://www.iuct-oncopole.fr/documents/20049/713106/Diaporama+du+26+fevrier+2015+Toulouse.pdf/49297c95-d12c-4672-a402-f446dab8abac>.

KÜPPERS, R. 2005. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Natural Reviews Cancer*. 1 Avril 2005, Vol. 5, 4, pp. 251-262.

KATER, AP., VAN OERS, MHJ. et KIPPS, TJ. 2007. Cellular immune therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 15 octobre 2007, Vol. 110, 8, pp. 2811-2818.

KIPPS, TJ., et al. 2015. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B- cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. octobre 2015, Vol. 56, 10, pp. 1-18.

La leucémie lymphoïde en 2009 - DESC onco. **LEPRETRE, S. 2009.** s.l. : Centre Henri Becquerel, 2009.

La ligue contre le cancer. 2011. Sexualité et cancer Information destinée aux femmes. *La ligue contre le cancer*. [En ligne] Juin 2011. [Citation : 28 décembre 2016.] <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/sexualite-cancer-femme.pdf>.

La ligue contre le cancer. 2011. Sexualité et cancer Information destinée aux hommes. *La ligue contre le cancer*. [En ligne] Juin 2011. [Citation : 28 décembre 2016.] <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/sexualite-cancer-homme.pdf>.

LAMOUREUX, A., MAGNAN, A. et VERVLOET, D. 2005. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires*. Février 2005, Vol. 22, 1, pp. 31-34.

LANASA, MC. 2010. Novel Insights into the Biology of CLL. *American Society of Hematology - Hematology, the Education Programm*. 2010, Vol. 2010, 1, pp. 70-76.

LAROUSSE. 2016. Ponction-Biopsie. *LAROUSSE Médical*. [En ligne] 2016. [Citation : 5 mai 2016.] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ponction-biopsie/15455>.

L'Assurance maladie. 2015. Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO). *L'Assurance maladie*. [En ligne] Mars 2015. [Citation : 8 décembre 2016.] http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM1044_A4_CNO_AGE70.pdf.

LEBLOND, V. et DELMER, A. 2009. Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en première ligne. *Correspondances en Onco-hématologie*. 2009, Vol. IV, 3, pp. 122-126.

LEBLOND, V. 2009. *La leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström*. s.l. : John Libbey Eurotext, 2009.

LETESTU, R., NGUYEN-KHAC, F. et DAVI, F. 2006. Nouveaux facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. John Libbey Eurotext, 1 décembre 2006, Vol. 12, 6, pp. 14-15.

LOUAIL, A. 2013. *Les lymphocytes B*. 2013.

LOWRY, F. 2012. Une nouvelle classe de molécules s'attaque à la leucémie lymphoïde chronique. *Medscape*. [En ligne] 9 janvier 2012. [Citation : 7 décembre 2016.] <http://francais.medscape.com/voirarticle/3338261>.

MALOUM, K. 2006. Évaluation de la maladie résiduelle dans la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. John Libbey Eurotext, Juillet-août 2006, Vol. 12, 4, pp. 274-281.

MARTINEZ-TRILLOS, A., et al. 2014. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood*. 12 juin 2014, Vol. 123, 24, pp. 3790-3796.

MATUTES, E., et al. 1994. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. octobre 1994, Vol. 8, 10, pp. 1640-1645.

MémoBio. 2012. Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA). *MémoBio*. [En ligne] 2012. [Citation : 27 avril 2016.] http://www.memobio.fr/html/hema/he_an_hai.html.

MémoBio. 2013. Test de Coombs ou test direct à l'antiglobuline humaine. *MémoBio*. [En ligne] 2013. [Citation : 7 5 2016.] http://www.memobio.fr/html/hema/he_im_coo.html.

MERLE-BERAL, H. 2006. Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique : absence de mort ou prolifération . *Hématologie*. 2006, Vol. 12.

MESSMER, BT., et al. 2005. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest*. 1 mars 2005, Vol. 115, 3, pp. 755-764.

MICHALLET, AS. et MICHALLET, M. 2006. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. John Libbey Eurotext, décembre 2006, Vol. 12, 6, pp. 43-48.

MICHALLET, M., et al. 2003. Conventional HLA-identical sibling bone marrow transplantation is able to cure chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2003, Vol. 102, p. 474.

MICHALLET, M., et al. 1996. HLA-identical sibling bone marrow transplants for chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Intern Med*. 2 janvier 1996, Vol. 124, 3, pp. 311-315.

MINELLI, E., et al. 2003. Analyse cytogénétique de la leucémie lymphatique chronique : un facteur pronostique important. *Informations scientifiques*. Unilabs, Octobre 2003.

Ministère des Affaires sociales et de la santé. 2005. CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. *Ministère des Affaires sociales et de la santé*. [En ligne] 22 février 2005. [Citation : 8 décembre 2016.] <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>.

MONNEREAU, A, et al. 2013. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. *Institut de veille sanitaire*. [En ligne] septembre 2013. [Citation : 4 avril 2016.] http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9169.

MORENO, C., et al. 2010. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia : prevalence, clinical associations, and prognostic significance. . *Blood*. décembre 2010, Vol. 116, 23, pp. 4771-4776.

NAHAS, MR. et ARNASON, JE. 2015. Targeting CD20 in chronic lymphocytic leukemia. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 10 mars 2015, Vol. 5, pp. 43-53.

NGUYEN-KHAC, F. 2010. Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique. *Annales de biologie clinique*. John Libbey Eurotext, Mai-juin 2010, Vol. 68, 3.

NIH. 2016. Two Drugs Show Efficacy against Common Form of Leukemia. *National Cancer Institute*. [En ligne] 15 janvier 2016. [Citation : 1 décembre 2016.] <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/cll-new-drugs>.

NOIREZ, V. et FABIE, N. 2016. Appel à projet INCa Education Thérapeutique du Patient et chimiothérapies per os Formation - Action - Cancer - Education (FACE). *Education thérapeutique en Lorraine*. [En ligne] 29 septembre 2016. [Citation : 15 décembre 2016.] http://www.etp-lorraine.fr/wordpress/wp-content/uploads/Edulor_Projet_FACE_0.0.2.pdf.

O'BRIEN, SM., et al. 2015. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 17 décembre 2015, Vol. 126, 25, pp. 2686-2694.

OKEN, MM., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. Décembre 1982, Vol. 5, 6, pp. 649-655.

OMÉDIT Haute Normandie. 2011. Recommandations concernant la manipulation des excréta des patients recevant un traitement anticancéreux oral (ou intraveineux) à domicile. *OMÉDIT Haute Normandie*. [En ligne] décembre 2011. [Citation : 5 décembre 2016.] http://www.omedit-hautnormandie.fr/Files/recommandations_concernant_la_manipulation_des_excreta_anticancreux_a_domicile.pdf.

OMS. 2008. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie. [En ligne] 2008. [Citation : 1 novembre 2016.] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43859/1/9789242545340_fre.pdf.

Onco LR. 2015. Référentiel régional ONCO-LR Comité Onco-Hématologie Leucémie Lymphoïde Chronique. *OncoLR*. [En ligne] 26 novembre 2015. http://www.oncolr.org/upload/Espace_professionnel/Recommandations_regionales/LLC%20Reco%20r%C3%A9seau%20oncoLR4-12.pdf.

ONCO Nord-Pas-de-Calais. 2016. Programme Personnalisé de Soins (PPS). *ONCO Nord-Pas-de-Calais Réseau régional de cancérologie*. [En ligne] 21 octobre 2016. [Citation : 7 janvier 2017.] <http://www.onco-npdc.fr/1-dispositifs-prise-charge-traitements/dispositif-pps>.

Ordre national des pharmaciens. 2016. Qu'est-ce que le Dossier Pharmaceutique ? *Ordre national des pharmaciens*. [En ligne] 30 décembre 2016. [Citation : 30 décembre 2016.] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>.

PACKHAM, G. et STEVENSON, F. 2005. Bodyguards and assassins: Bcl-2 family proteins and apoptosis control in chronic lymphocytic leukaemia. *Immunoly.* avril 2005, Vol. 114, 4, pp. 444-445.

PAILLAT, B. 2004. La leucémie lymphoïde chronique. *Le moniteur des pharmacies.* Newsmed, 2004, Vol. II, 2518.

PARIKH, SA., KAY, NE. et SHANAFELT, TD. 2014. How we treat Richter syndrome. *Blood.* 14 mars 2014, Vol. 123, 11, pp. 1647-1657.

PHILIPPE, D. 2011. *Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-Le-Duc.* Université Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques : s.n., 2011. Thèse d'exercice.

QUESADA, V., et al. 2012. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* janvier 2012, Vol. 44, 1, pp. 47-52.

RAI, KR., et al. 1975. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975, Vol. 46, pp. 219-234.

RAI, KR., et al. 2000. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine .* 2000, Vol. 343, 24, pp. 1750-1757.

REBORA, P., et al. 2012. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery ? *Leukemia.* Novembre 2012, Vol. 26, 11, pp. 2419-2421.

Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées. 2016. Le Dossier Communicant de Cancerologie. *ONCOMIP Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.* [En ligne] 28 juillet 2016. [Citation : 7 janvier 2017.] <http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/infos-dcc/>.

Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées. 2013. Prévention du syndrome de lyse. *ONCOMIP Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées.* [En ligne] 5 juin 2013. [Citation : 20 décembre 2016.] <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/oncomip-pediatrique/procedures/procedures-medicales/prevention-syndrome-lyse/>.

ROBERT, J. 2010. *Signalisation cellulaire et cancer - Un manuel pour les étudiants et les oncologues.* s.l. : Springer, 2010. pp. 155-158.

ROBERTS, AW., et al. 2012. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition : results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *Journal of Clinical Oncology.* Février 2012, Vol. 30, 5, pp. 488-496.

Roche. 2016. Les éruptions cutanées. *Roche.* [En ligne] 2016. [Citation : 3 janvier 2017.] <http://www.roche.fr/patients/info-patients-cancer/effets-secondaires-traitement-cancer/eruptions-cutanees-cancer.html>.

ROSSI, D., et al. 2012. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 22 mars 2012, Vol. 119, 12.

SANTUCCI, R., et al. 2011. Fréquence des effets indésirables graves imputables à un potentiel défaut d'éducation thérapeutique chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer.* février 2011, Vol. 98, 2, pp. 176-181.

SEBAHOUN, G. 2005. *Hématologie clinique et biologique*. s.l. : Arnette, 2005. p. 578. pp 287-291.

SERRIER, C. 2012. *Expression de la molécule CD5 dans une série de patient atteints de LLC*. Nancy : s.n., 2012.

SFH. 2010. Item 163 : Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) Société Française d'Hématologie (SFH) . *Université Médicale Virtuelle Francophone*. [En ligne] 01 avril 2010. [Citation : 31 octobre 2016.] http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_163/site/html/1.html.

SFH. 2009. SFH Référentiel 2009. *SFH Hématologie*. [En ligne] 2009. [Citation : 25 novembre 2016.] [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf).

SHARMAN, JP., et al. 2016. Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial. *British Journal of Hematology*. 16 décembre 2016.

SILLC. 2016. Association de soutien et d'information à la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström - Actualités. *SILLC*. [En ligne] 27 décembre 2016. [Citation : 27 décembre 2016.] http://www.sillc-asso.org/613_actualite/actus.html.

SFH. 2015. La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). *SILLC*. [En ligne] 2015. [Citation : 5 octobre 2016.] http://www.sillc-asso.org/613_p_29712/la-leucemie-lymphoide-chronique.html.

SFH. 2014. Résultats de l'enquête "La vraie vie". *Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström*. [En ligne] 20 juin 2014. [Citation : 28 décembre 2016.] http://www.sillc-asso.org/offres/doc_inline_src/613/RE9sultats+EnquEate+La+vraie+vie+Diffusion.pdf.

SIMON, L., et al. 2007. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bulletin du Cancer*. John Libbey Eurotext, 2007, Vol. 94, 5, pp. 483-488.

SISMEIRO, D. et LE REUN, B. 2012. *Inter Pharma - Hématologie*. s.l. : Vernazobres-Grego, 2012. pp. 140-146.

SOLARY, E. et BELON, J-P. 1999. *Thérapeutique pour le pharmacien. Hématologie*. s.l. : ELSEVIER / MASSON, 1999. p. 124. pp. 37-40.

STILGENBAUER, S. et ZENZ, T. 2010. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology, The Education Programm*. 4 décembre 2010, Vol. 2010, 1, pp. 481-488.

SUTTON, L. 2006. Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. Décembre 2006, Vol. 12, 6, pp. 39-42.

TOURNAMILLE, JF., et al. 2005. Effets cardiaques des cytokines relarguées lors de l'administration de rituximab. *Bulletin du cancer*. John Libbey Eurotext, Septembre 2005, Vol. 92, 9.

TOUZEAU, C. 2016. BH3 mimétiques, molécules ciblant les protéines antiapoptotiques : du rationnel biologique aux succès cliniques. *Correspondances en Onco-théranostic*. Juin 2016, Vol. 2.

TRIMOREAU, F. 2009. Aspects cytologiques des syndromes lymphoprolifératif B. [En ligne] 2009. [Citation : 26 avril 2016.] <http://slideplayer.fr/slide/183423/>.

TURTLE, C., et al. 2016. CD19 CAR-T Cells Are Highly Effective in Ibrutinib-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Society of Hematology*. [En ligne] 3 décembre 2016. [Citation : 9 décembre 2016.] <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper92865.html> CD19 CAR-T Cells Are Highly Effective in Ibrutinib-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.

Univadis. 2016. Imbruvica. *Univadis*. [En ligne] Aptus Health, 19 avril 2016. [Citation : 29 novembre 2016.] <https://www.univadis.fr/references/drug-database/L01/viewdrug/63012197>.

Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010. Item 163 : Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). *Université Médicale Virtuelle Francophone*. [En ligne] 2010 avril 2010. [Citation : 4 mai 2016.] http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_163/site/html/cours.pdf.

VERONESE, L., et al. 2008. Pronostic de la leucémie lymphoïde chronique : mise au point sur les facteurs biologiques récents. *Annales de biologie clinique*. John Libbey Eurotext, Juillet-aout 2008, Vol. 66, 4.

Vidal. 2016. *Vidal 2016 : le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux : s.n., 2016.

WHO Working Group. 1998. Therapeutic Patient Education Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases . *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] 1998. [Citation : 27 décembre 2016.] http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf.

WIERDA, WG., et al. 2010. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1 avril 2010, Vol. 28, 10, pp. 1749-1755.

WU, J., ZHANG, M. et LIU, D. 2016. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *Journal of Hematology & Oncology*. BioMed Central, 9 mars 2016, Vol. 9, 21.

ZANDECKI, M. 2016. La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). *Hématocell - Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers*. [En ligne] Janvier 2016. [Citation : 26 avril 2016.] <http://hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>.

ZANDECKI, M. 2013. Lymphomes : zone marginale, folliculaire, manteau, Sézary/Mycosis fungoïdes, Lymphocytose à lymphocytes granuleux. *Hématocell - Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers*. [En ligne] 09 2013. [Citation : 23 05 2016.] <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/component/content/article/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/124-lymphomes-zone-marginale-folliculaire-manteau-sezary-mycosis-fungoïdes-lymphocytose-a-lymphocytes-granuleux>.

ANNEXES

Annexe 1 : ECOG Performance Status

(OKEN, et al., 1982)

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

**Annexe 2 : Le Cumulative Illness Rating Scale
(DE DECKER, 2009)**

Chaque appareil est évalué de la manière suivante	
0 = Absent	Absence de lésion de l'organe et/ou de l'appareil.
1 = Léger	L'anomalie ne retentit pas avec l'activité normale ; un traitement n'est pas prescrit ; le pronostic est bon (exemple : lésions dermatologiques, hernie, hémorroïdes...).
2 = Modéré	L'anomalie retentit sur l'activité normale ; un traitement est nécessaire ; le pronostic est bon (exemples : lithiase urinaire, diabète, fracture...).
3 = Sévère	La pathologie entraîne une gêne dans la vie quotidienne ; un traitement est nécessaire de manière rapide ; le pronostic peut être engagé (exemples : cancer, emphysème pulmonaire, insuffisance cardiaque...).
4 = Très sévère	La pathologie met en jeu le pronostic vital ; un traitement en urgence est indispensable ou n'est pas disponible (exemple : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive, embolie pulmonaire).
a.	Cardiaque.
b.	Hypertension artérielle (le score se fonde sur la sévérité, le retentissement sur les organes cibles est coté séparément).
c.	Vasculaire.
d.	Hématologie (sang, cellules sanguines, moelle sanguine, rate, ganglions).
e.	Appareil respiratoire (sous le larynx).
f.	Tête et cou (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).
g.	Appareil digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies bilio-pancréatiques).
h.	Appareil digestif bas (intestins, hernies).
i.	Hépatique.
j.	Rénale.
k.	Appareil uro-génital (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital).
l.	Dermatologique et ostéo-articulaire (muscles, os, peau).
m.	Neurologique (cerveau, moelle épinière, nerfs, hors démence).
n.	Endocrino-métabolique (diabète, infections diffuses, intoxication).
o.	Psychiatrique/comportemental (démence, dépression, anxiété, agitation, psychose).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 03 mars 2017

<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Susan MENUT</p> <p><u>Sujet :</u> NOUVELLES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B : CE QUE DOIT SAVOIR LE PHARMACIEN A L'OFFICINE</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme Béatrice FAIVRE, Pharmacien, Professeur en Hématologie- Biologie cellulaire</p> <p>Directeur : Mme Béatrice FAIVRE, Pharmacien, Professeur en Hématologie- Biologie cellulaire</p> <p>Juges : Mr Serge BOLOGNA, Médecin Onco-hématologue Mme Christelle DIONISIUS, Pharmacien Officiel Mr Julien LECORDIER, Pharmacien hospitalier Mr Julien PERRIN, Pharmacien, MCU-PH en Hématologie Biologique</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 27/01/2017</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p style="text-align: center;"> </p> <p style="text-align: center;">Mme Béatrice FAIVRE</p>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 3.02.17</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Francine PARLUS</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le - 6 MARS 2017</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p style="text-align: center;"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9465</p>

N° d'identification : 9465

TITRE :

NOUVELLES PRISES EN CHARGE THERAPEUTIQUES DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B : CE QUE DOIT SAVOIR LE PHARMACIEN A L'OFFICINE

Thèse soutenue le 03 mars 2017

Par Susan MENUT

RESUME :

La leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B) est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte. Malgré cela, elle reste encore peu connue à l'officine.

La sortie de la réserve hospitalière de certains médicaments, l'émergence croissante des thérapies orales ont fait évoluer la prise en charge thérapeutique de la maladie ainsi que la place du pharmacien dans le parcours de soins du patient.

En effet, la LLC-B est une pathologie complexe, dont la prise en charge nécessite l'intervention et la coordination de plusieurs professionnels de santé. Le pharmacien d'officine, acteur de santé publique de proximité se place comme un des maillons majeurs du parcours de soins, un intermédiaire entre l'équipe soignante et le patient.

Après avoir rappelé la pathogenèse de la maladie, les moyens thérapeutiques conventionnels et innovants, seront développés le rôle du pharmacien dans cette pathologie, les outils nécessaires lui permettant la compréhension de celle-ci, des traitements, de leurs effets indésirables et des soins de support associés afin de pouvoir accompagner au mieux le patient.

MOTS CLES :

Hémopathie maligne - innovation thérapeutique – thérapies orales - soins de support - conseils officinaux

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Béatrice FAIVRE	Biologie cellulaire et hématologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thèmes 3 et 6

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle