

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Anne-Pauline Barthel

▶ **To cite this version:**

Anne-Pauline Barthel. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297925

HAL Id: hal-03297925
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297925

Submitted on 23 Jul 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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
2019

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 1er Juillet 2019

Par Anne-Pauline Barthel
née le 17/07/1988

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Co-directeurs :	M. Jean Vigneron, Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
	M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Juges :	M. Pierre Feugier, PU-PH en Hématologie, CHRU de Nancy
	M. Antonin Schmitt, MCU-PH en Pharmacologie, CLCC Georges-François Leclerc

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 1er Juillet 2019

Par Anne-Pauline Barthel
née le 17/07/1988

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Membres du Jury

Président :	M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Co-directeurs :	M. Jean Vigneron, Pharmacien, PH, CHRU de Nancy
	M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Juges :	M. Pierre Feugier, PU-PH en Hématologie, CHRU de Nancy
	M. Antonin Schmitt, MCU-PH en Pharmacologie, CLCC Georges-François Leclerc

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN
Raphaël DUVAL
Vice-Doyen
Julien PERRIN
Directrice des études
Marie SOCHA
Conseil de la Pédagogie
Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER
Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Présidente, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication	Marie-Paule SAUDER
Innovation pédagogique	Alexandrine LAMBERT
Référente ADE	Virginie PICHON
Référent dotation sur projet (DSP)	Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO
	Julien GRAVOULET
Filière Industrie	Isabelle LARTAUD,
	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Filière Hôpital	Béatrice DEMORE
	Marie SOCHA
Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Pharma Plus ENSAIA	Xavier BELLANGER
Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Cellule de Formation Continue et Individuelle	Luc FERRARI
Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
François BONNEAUX

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
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*
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*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
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*

Loïc REPPEL	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

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*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Arnaud PALLOTTA ¤	*86*	*Bioanalyse du médicament*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ *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

« 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 ».

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

REMERCIEMENTS

À mon président du jury,

Mr Jean-Louis Merlin,

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

À mon directeur de thèse,

Mr Jean Vigneron,

Pharmacien Praticien Hospitalier, Hôpitaux de Brabois – CHRU de Nancy

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce travail. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés au sein de l'UCPC pour votre sympathie et votre bienveillance. J'admire le travail que vous avez effectué pour créer Stabilis®. Veuillez agréer ma profonde gratitude.

À mes juges,

Mr Pierre Feugier,

Professeur des Universités – Praticien hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy et Hôpitaux de Brabois – CHRU de Nancy

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir accueilli dans votre service. J'en suis ressortie enrichi grâce aux nombreuses visites et staffs médicaux. J'ai beaucoup apprécié la collaboration médecin-pharmacien ainsi qu'avec l'ensemble de l'équipe paramédicale.

Mr Antonin Schmitt,

Maître de conférence des Universités – Praticien hospitalier, Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc

Pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez accepter mes plus sincères remerciements.

À Augustin, mon petit cœur, qui remplit nos vies de joies et de bonheur. Ta maman qui t'aime.

À Gauthier, pour ton aide, ta patience, pour tous ces moments de complicité passés à tes côtés et pour m'avoir offert le plus beau des cadeaux, notre fils Augustin. Je t'aime

À mes parents, qui se demandaient si j'allais finir un jour cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements pendants toutes ces années d'étude. Je suis fière de devenir l'une de vos consœurs.

À mes sœurs, j'ai partagé tellement de bons souvenirs à vos côtés et je suis heureuse de voir que vous êtes épanouies avec mes deux « beauf » François et Florian.

À Marine, loin des yeux mais près du cœur. Basile et Sibylle ont une maman merveilleuse. J'espère que l'on viendra très rapidement vous voir à Maurice.

À Domitille, toujours partante pour aller voir une expo, sortir boire un verre, ou organiser un voyage ! On est toujours très bien reçu chez vous ! J'ai adoré passer un moment rien que toutes les deux quand je suis venue à Paris pour tes préparatifs de mariage !

À ma belle-famille, pour votre accueil chaleureux, pour tous ces apéros partagés en votre compagnie!

À Laureline, ma copine devenue belle-sœur, j'adore discuter avec toi de nos petits bricolages!

À mes cousines, Sophie et Émeline, qui sont comme des sœurs !

À mes cousins, Paul, Gauthier, Grégoire, Pierre-Yves

À mes oncles et tantes, Marie-Paule, Jean-Paul, Annick et Jean

À tante Joëlle et tonton Robert, nos reporters photos et vidéos, pour votre gentillesse !

À mes copines de fac, Marie-Aline et Émilie, je peux toujours compter sur vous malgré l'éloignement ! Tellement de bonnes soirées étudiantes passées avec vous !

À mes co-internes Claire, Florence, Sophie M, Flavie, Luce, Arnaud, Ludo, pour tous ces fou-rires en garde! Arnaud, je me souviendrai toujours de la blague que vous m'aviez fait en pleine nuit avec Jeremy lors d'une de mes gardes à Central !

À toute l'équipe de la pharmacie du CHRU de Brabois, pharmaciens et préparateurs qui m'ont permis d'évoluer tout le long de mon internat.

À toutes les équipes médicales et paramédicales des services d'hématologie et de maladies infectieuses, pour leur partage de connaissances et leur accueil.

Sommaire

SOMMAIRE 1
TABLE DES TABLEAUX 3
TABLE DES FIGURES 4
LISTE DES ANNEXES 5
ABREVIATIONS 6
INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE : RAPPELS GÉNÉRAUX SUR LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET SES TRAITEMENTS

I. Généralités 11
I.1 Définition 11
I.2 Épidémiologie 11
I.3 Circonstances de découverte 12
I.4 Critères diagnostiques 12
I.5 Bilan initial 13
I.6 Facteurs pronostiques 13
I.7 Bilan pré-thérapeutique 19
II. Prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique 20
II.1 Indications thérapeutiques 20
II.2 Évaluation des comorbidités 21
II.3 Traitement de première ligne en absence de del 17p ou de mutation TP53 22
II.4 Traitement de première ligne en présence de del 17p ou de mutation TP53 25
II.5 Résumé de la stratégie thérapeutique du traitement de la LLC en 1ère ligne 38
II.6 Traitement des rechutes ou formes réfractaires 39
II.7 Résumé des modes d'action des nouvelles thérapies ciblées dans la LLC 40
II.8 Traitement des complications 41
II.9 Suivi 43

DEUXIÈME PARTIE : EVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE DE L'IBRUTINIB ET DE L'IDELALISIB DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHRU DE BRABOIS

I. Matériels et Méthode 45
I.1 Patients 45
I.2 Traitement 45
I.3 Critères d'évaluation 46
I.4 Analyse statistique 47
II. Résultats 48
II.1 Caractéristiques de la population 48
II.2 Efficacité du traitement 51
II.3 Tolérance du traitement 54
III. Discussion 57
III.1 Efficacité 57
III.2 Tolérance 57
III.3 Limites de l'étude 58
III.4 Place de l'ibrutinib et l'idelalisib dans la stratégie thérapeutique actuelle 59
IV. Conclusion 62
ANNEXES 63
BIBLIOGRAPHIE 66

Table des Tableaux

Tableau I : Score de Matutes 12
Tableau II : Classification de Binet.....14
Tableau III : Échelle d'évaluation des comorbidités (CIRS) selon Miller 21
Tableau IV : Détermination du grade de l'hématotoxicité chez les patients atteints de LLC...47
Tableau V : Caractéristiques des patients atteints de LLC traités par ibrutinib ou idelalisib...49
Tableau VI : Effets indésirables relevés au cours du traitement par ibrutinib ou idelalisib.....55
Tableau VII : Causes d'arrêt du traitement par ibrutinib ou idelalisib 56

Table des Figures

Figure 1 : Incidence de la LLC par âge en France en 2012 11
Figure 2 : Aires ganglionnaires de la classification de Binet 14
Figure 3 : Structure moléculaire de l'ibrutinib 25
Figure 4 : Rôles de la BTK 26
Figure 5 : Structure moléculaire de l'idelalisib 32
Figure 6 : Traitement de 1ère ligne de la LLC 38
Figure 7 : Cible des thérapies ciblées pour le traitement de la LLC (Figure créée par Dr Gunter Krause, Cologne) 40
Figure 8 : Survie sans progression (SSP) des patients traités par ibrutinib ou rituximab-idelalisib 51
Figure 9 : Survie globale des patients ayant reçu de l'ibrutinib ou l'association idelalisib-rituximab 52

Liste des Annexes

Annexe 1 : Critères de réponse au traitement selon l'IWCLL 2008……..page 61

Annexe 2 : Critères de toxicités non hématologiques selon le *National Cancer Institute*……..page 62

Abréviations

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune

ALAT : Alanine-Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate-Aminotransférase

ASH : *American Society of Hematology*

ATP : Adénosine - 5'- triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK : Anti-Vitamine K

BCL-2 : B-Cell Lymphoma 2

BOM : Biopsie OstéoMédullaire

BTK : Tyrosine Kinase de Bruton

CAR : Récepteur Antigénique Chimérique

CD23s : CD23 soluble

CGR : Concentré de Globules Rouges

CIRS : *Cumulative Illness Rating Scale*

CMV : Cytomégalovirus

CP : Concentré Plaquettaire

CTCAE : Common Terminology Criteria For Adverse Events

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EPO : Erythropoïétine

ESMO : *European Society of Medical Oncology*

FC : Fludarabine – Cyclophosphamide

FDA: *Food and Drug Administration*

FISH : Fluorescence In Situ par Hybridation

Hb : Hémoglobine

Ig : Immunoglobuline

IGVH : *Immunoglobulin variable region heavy chain*

IWCLL : *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LCM : Lymphome à Cellules du Manteau

LDH : Lactate Déshydrogénase

LLC : Leucémie Lymphoïde chronique

MBL : Lymphocytose B Monoclonale

MRD : *Minimal Residual Disease*

MW : Macroglobulinémie de Waldenström

NFS : Numération de formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

Pl : Plaquettes

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PS : Performance Status

R-Benda : Rituximab – Bendamustine

RC : Réponse Complète

RFC : Rituximab – Fludarabine – Cyclophosphamide

RP : Réponse partielle

SG : Survie Globale

SLL : Lymphome à petits lymphocytes B

SLT : Syndrome de Lyse Tumorale

SSP : Survie Sans Progression

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TDL : Temps de Doublement des Lymphocytes

TRG : Taux de Réponse Globale

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus courante chez l'adulte dans le monde occidental. Elle est caractérisée par une prolifération de lymphocytes B matures qui s'accumulent principalement dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie. Elle touche en majorité des patients âgés. L'évolution de la maladie est hétérogène, pour certains patients la maladie sera asymptomatique pendant de nombreuses années avec une évolution lente, pour d'autres elle aura une répercussion au niveau clinique avec une évolution rapide.

Plusieurs facteurs vont influencer le développement de la maladie. Des facteurs de mauvais pronostic tels que des gènes de chaînes lourdes d'immunoglobulines (IGVH) non mutés, une surexpression du CD38 et de ZAP-70 ont été identifiés. La présence ou l'absence de la délétion 17p ou la mutation TP53, qui sont aussi des facteurs de mauvais pronostic, va également avoir un impact sur le choix du traitement de la LLC.

Les premières molécules utilisées dans le traitement de la LLC ont été le chlorambucil et le cyclophosphamide, deux agents alkylants, mais ils ont montré une faible efficacité dans cette indication. Dans les années 90, un analogue de la purine, la fludarabine, a permis d'augmenter les taux de réponse, et d'améliorer la survie sans progression. La combinaison de la fludarabine et du cyclophosphamide à un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, a obtenu une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale que l'association fludarabine-cyclophosphamide. Cependant, les patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 ne répondaient pas bien à l'association Rituximab – Fludarabine – Cyclophosphamide (RFC).

L'apparition des thérapies ciblées, avec notamment l'ibrutinib et l'idelalisib, a transformé la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC porteurs de la délétion 17p ou de la mutation TP53 et a permis de constituer une alternative de traitement pour les patients en rechute ou réfractaire.

PREMIÈRE PARTIE : RAPPELS GÉNÉRAUX SUR LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET SES TRAITEMENTS

I. Généralités

I.1 Définition

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation monoclonale de lymphocytes B matures, avec envahissement sanguin et médullaire, secondaire à une prolifération excessive et à un défaut d'apoptose (1, 2).

La LLC appartient aux néoplasies lymphoïdes B matures selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2016 (3).

I.2 Épidémiologie

En 2012, on estime à environ 4 500 nouveaux cas de LLC en France.

Les hommes sont davantage touchés que les femmes, avec un sexe ratio homme/femme de 2.

C'est une hémopathie maligne atteignant principalement le sujet âgé.

L'incidence augmente avec l'âge (Figure 1). L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes (4).

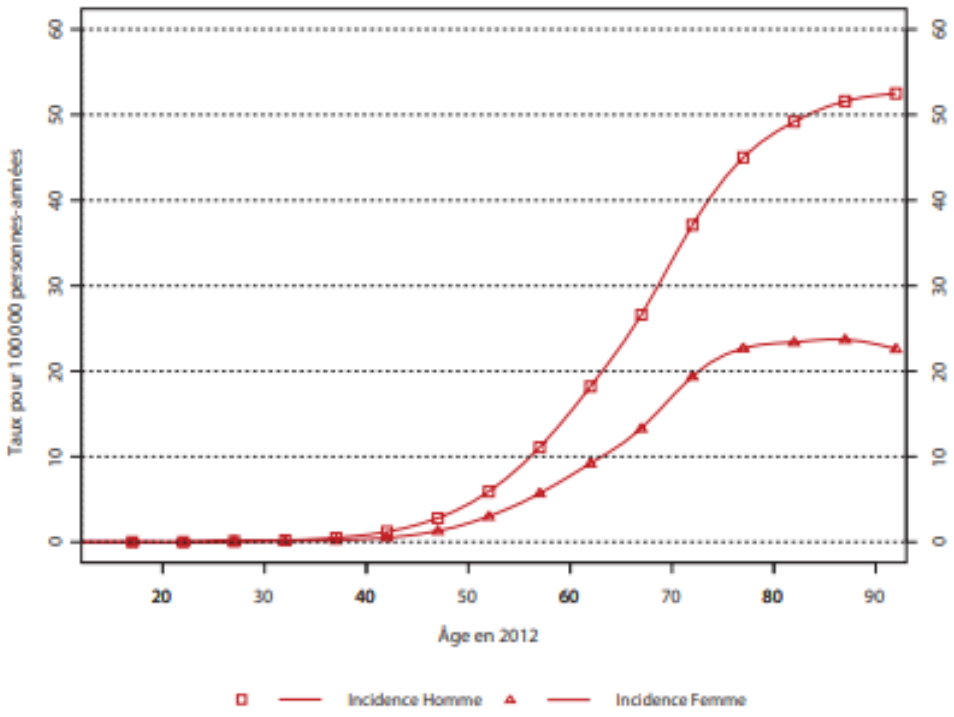


Figure 1 : Incidence de la LLC par âge en France en 2012 (4)

I.3 Circonstances de découverte

Dans la majorité des cas, la LLC est découverte de façon fortuite lors d'une analyse de sang (hémogramme) prescrite par le médecin traitant en l'absence de tout symptôme. Plus rarement, la LLC est mise en évidence par l'apparition d'un syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie), d'infections à répétitions ou d'une altération de l'état général.

I.4 Critères diagnostiques

Une hyperlymphocytose B > 5 G/L persistante depuis plus de 3 mois, doit faire suspecter une LLC. Elle est confirmée par :

- la réalisation d'un frottis sanguin qui retrouve de nombreux petits lymphocytes matures et des ombres de Gümprecht (lymphocytes lysés),
- la mise en évidence de marqueurs de surface caractéristiques : CD5, CD19, CD20, CD23 et d'immunoglobulines (Ig) par immunophénotypage (5, 6).

L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins permet d'éliminer d'autres syndromes lymphoprolifératifs grâce au score de Matutes ou score RMH (*Royal Marsden Hospital*) en fonction de la présence ou non de certains marqueurs de surface (Tableau I) (7, 8). On obtient également un décompte des lymphocytes B.

Le diagnostic de LLC est établi lorsque ce score est supérieur ou égal à 4. S'il est inférieur à 3, le diagnostic de LLC est écarté. Pour un score égal à 3, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les molécules CD5, CD20, CD23, CD43, faiblement en l'absence de translocation t(11;14)(q13;q32) ou d'expression de la cycline D1(6).

Il est important de distinguer la LLC de la lymphocytose B monoclonale (MBL) qui est caractérisée par une hyperlymphocytose B monoclonale < 5 G/L, associée à un score de Matutes égal à 4. Les patients ne présentent ni insuffisance médullaire ni syndrome tumoral. Une simple surveillance est nécessaire. La MBL peut dans certains cas évoluer vers une LLC.

Tableau I : Score de Matutes

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Ig de surface (monotypie)	Faible	Forte
FMC7	-	+
CD79b/CD22	Faible	Forte

Il n'est pas nécessaire de réaliser un myélogramme, ni une biopsie ostéomédullaire (BOM), ni une biopsie ganglionnaire pour poser le diagnostic de LLC, sauf si le score de Matutes est égal à 3.

I.5 Bilan initial

L'interrogatoire du patient permet de rechercher les comorbidités, les antécédents personnels et familiaux d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire et de cancers.

L'examen clinique indique la présence ou non d'adénopathies superficielles, leur localisation, leur taille, recherche une hépatomégalie et une splénomégalie, et précise la mesure du débord costal.

Des examens biologiques sont nécessaires tels que :

- Un hémogramme avec une numération des réticulocytes
- Une électrophorèse des protéines sériques qui peut mettre en évidence une hypogammaglobulinémie à l'origine de complications infectieuses
- Un test de Coombs direct, à la recherche d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

I.6 Facteurs pronostiques

Il existe une grande hétérogénéité dans l'évolution de la LLC. Pour certains patients, la maladie sera silencieuse pendant de nombreuses années et ne nécessitera aucun traitement. Pour d'autres patients, la LLC aura une forme plus agressive pouvant conduire jusqu'au décès malgré la mise en place d'un traitement.

I.6.1 Classifications pronostiques

Il existe 2 classifications pronostiques : Binet et Rai. Elles sont basées sur des critères cliniques (aires lymphoïdes superficielles palpables) et biologiques (hémoglobine (Hb), plaquettes (Pl), lymphocytes). Elles établissent trois groupes de patients avec un pronostic différent.

Aux États Unis, la classification la plus employée est celle de Rai, elle est définie selon 3 stades (9) qui sont les suivants :

- Bon pronostic (Stade Rai 0) : lymphocytose exclusive, médiane de survie >10 ans
- Pronostic intermédiaire (Stade I) : lymphocytose + adénopathies, médiane de survie à 9 ans
- Mauvais pronostic :
  - (Stade II) : lymphocytose + hépato ou splénomégalie +/- adénopathies, médiane de survie à 5 ans
  - (Stade III) : lymphocytose + Hb < 110 g/L +/- organomégalies, médiane de survie à 2 ans
  - (Stade IV) : lymphocytose + plaquettes < 100 G/L +/- organomégalies, médiane de survie à 2 ans.

La classification de Binet distingue 3 stades (Tableau II) (10), elle est utilisée principalement dans les pays européens.

Tableau II : Classification de Binet

Stade	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine (Hb)	Plaquettes (Pl)	Médiane de survie
A	< 3	Hb ≥ 10 g/dL	Pl ≥ 100 G/L	> 10 ans
B	≥ 3	Hb ≥ 10 g/dL	Pl ≥ 100 G/L	5 ans
C	Indifférent	Hb < 10g/dL	Pl < 100 G/L	2 ans

Le stade A est de bon pronostic, la médiane de survie est supérieure à 10 ans. Les patients diagnostiqués avec une LLC de stade B ont un pronostic intermédiaire avec une médiane de survie de 5 ans. Une LLC au stade C est de mauvais pronostic avec une médiane de survie à 2 ans.

D'après la figure 2, on distingue 5 aires lymphoïdes palpables : cervicale, axillaire et inguinale (qu'elles soient unilatérales ou bilatérales), splénique et hépatique.

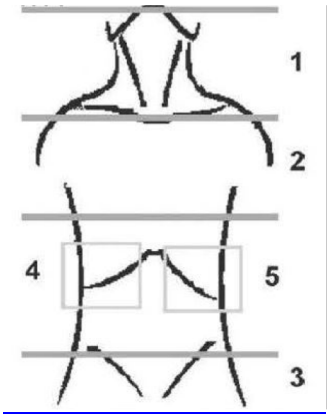


Figure 2 : Aires ganglionnaires de la classification de Binet (11)

Bien qu'étant simples et peu coûteuses, ces 2 classifications manquent de précision pour prédire la progression de la maladie et la survie. Des marqueurs biologiques et moléculaires ont été identifiés comme facteurs pronostiques de la LLC.

I.6.2 Marqueurs reflétant la masse tumorale et la prolifération

Temps de doublement des lymphocytes (TDL) : il correspond à la période pendant laquelle le nombre de lymphocytes est doublé (12). Il est calculé à partir des résultats de 3 hémogrammes sur 6 à 12 mois et uniquement si le taux de lymphocytes est supérieur à 30 G/L ou s'il n'y a pas d'infection (11). Il est de mauvais pronostic s'il est inférieur à 12 mois (13). Une augmentation de la lymphocytose de plus de 50% en 2 mois ou un TDL de moins de 6 mois mettent en évidence une maladie active et donc la nécessité d'instaurer un traitement (5).

La concentration de la β2-microglobuline sérique : la β2-microglobuline est une protéine retrouvée à la surface de la plupart des cellules et elle est sécrétée dans le sang principalement par les lymphocytes B et les cellules tumorales. Dans la LLC il existe une corrélation entre des taux élevés de β2-microglobuline et des caractéristiques pronostiques défavorables, notamment le stade avancé de la maladie, la masse tumorale élevée, et donc une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) réduites (14-16).

Thymidine kinase sérique : c'est une enzyme de type phosphotransférase présente dans les cellules. Elle intervient dans la réplication de l'ADN. La forme prédominante de l'enzyme est présente dans les cellules en division mais elle est absente des cellules ne se divisant pas. C'est la raison pour laquelle elle constitue un bon marqueur de la prolifération. Le taux de la thymidine kinase sérique est corrélé à l'état de la maladie, des valeurs plus élevées ont été retrouvées chez des patients présentant une maladie progressive, par rapport à ceux avec une maladie indolente (16-18). Sa mesure permet de séparer les patients au stade A en 2 sous-groupes. En effet la SSP médiane est de 8 mois pour un taux de thymidine kinase sérique > 7.1 U/L, elle est de 49 mois pour un taux de thymidine kinase sérique < 7.1 U/L. C'est un bon marqueur mais son dosage n'est pas effectué par tous les laboratoires.

CD23 soluble (CD23s) : le CD23 est un récepteur de faible affinité pour les IgE, présent à la surface des lymphocytes B matures. Selon une étude, les patients présentant un taux de CD23s supérieur à la valeur médiane (> 574 U/mL) avaient un moins bon pronostic que ceux dont le taux était plus faible (médiane de survie de 53 versus 100 mois, p= 0,0001) (19). Une autre étude de 56 patients nouvellement diagnostiqués et non traités, au stade A de la LLC, a mis en évidence que le temps de doublement du CD23 soluble pouvait prédire le temps pour l'instauration d'un traitement et la SG. Pour un temps de doublement du CD23 soluble de moins de 1 an, la survie sans traitement est de 20 mois et la SG de 83 mois, alors qu'ils sont respectivement de 141 mois et 177 mois chez les patients avec un temps de doublement du CD23 soluble supérieure à 1 an (16, 20).

I.6.3 Facteurs pronostiques immunophénotypiques

CD38 : le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire qui a un rôle d'enzyme et de récepteur (21). Dans la LLC, l'expression élevée de CD38 est associée à des facteurs pronostiques défavorables tels qu'un taux élevé de β2-microglobuline et de CD23 soluble, un stade avancé de la maladie, une cytogénétique à haut risque, un TDL court, un temps court pour l'initiation d'un traitement, une mauvaise réponse au traitement, une SSP et une SG réduite (16, 22-25).

Expression ZAP-70 : ZAP-70 est une protéine tyrosine kinase impliquée dans la signalisation des récepteurs des lymphocytes T mais elle est également fortement exprimée dans les cellules NK (26). Dans un premier temps ce marqueur a été pressenti pour remplacer l'étude du statut mutationnel des gènes des immunoglobulines (26-28) qui est difficile à réaliser en routine dans un laboratoire. Mais des études ont montré que le taux de corrélation entre ces 2 facteurs se situait entre 75 et 85% (26, 29, 30). Il a été démontré que le niveau d'expression de ZAP-70 est relié à la progression de la maladie et à la survie (28), il peut également prédire le délai avant l'instauration d'un premier traitement (16). En étudiant l'association de l'expression de ZAP-70 au CD38, 3 groupes pronostiques sont définis : les cas négatifs (ZAP 70 et CD38 négatifs) qui ont un bon pronostic, les cas discordants (ZAP 70 ou CD38 positif) qui présentent un pronostic intermédiaire, et les cas positifs (ZAP 70 et CD38 positifs) qui ont un mauvais pronostic. Les durées médianes de survie sans traitement pour ces 3 groupes sont respectivement de 130, 43 et 30 mois (16).

I.6.4 Facteurs pronostiques cytogénétiques

Les anomalies cytogénétiques sont fréquentes (plus de 80%) chez les patients atteints de LLC (31, 32).

D'après l'étude menée par *Döhner et al*, l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) a mis en évidence différentes anomalies cytogénétiques chez des patients atteints d'une LLC. Ces principales anomalies cytogénétiques sont la délétion 6q, la délétion 11q, la délétion 13q, la délétion 17p et la trisomie 12, elles sont corrélées à la survie globale (33).

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente est la délétion 13q (55%). On lui associe la meilleure survie globale (133 mois versus 111 mois pour un caryotype normal) et la plus longue survie sans traitement (92 mois) (16, 32).

La délétion 11q est la seconde anomalie détectée (18 %). Elle est associée à la présence de nombreuses adénopathies périphériques, abdominales et médiastinales, une progression rapide de la maladie (34) et une survie globale diminuée (79 mois). La survie sans traitement est de 13 mois (16, 32). Dans de rares cas, elle peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie (35).

La trisomie 12 est détectée dans 16 % des cas. La survie globale est de 114 mois et la survie sans traitement est de 33 mois (16, 32). Sa positivité est un critère de mauvais pronostic.

La délétion 17p est présente chez 7 % des patients non traités (16,32). Sa fréquence peut augmenter jusqu'à 45 % (16) chez des patients précédemment traités. Elle est responsable de l'inactivation de la protéine p53 qui joue un rôle dans la réparation de l'ADN et induit l'apoptose. Elle correspond à un mauvais pronostic. La survie globale est la plus réduite (32 mois) et la survie sans traitement est le plus court (9 mois) (16, 32, 36). Sa recherche est cruciale car sa présence ou son absence vont influencer la décision thérapeutique. En effet si elle est positive, elle permet de prédire que le patient sera réfractaire aux agents alkylants et aux analogues des purines (37).

Ces différentes anomalies peuvent être acquises au cours de l'évolution de la maladie (33). La délétion 17p doit être recherchée à chaque nouvelle ligne thérapeutique.

Chez certains patients il est possible de rencontrer plusieurs anomalies du caryotype (32), ces caryotypes complexes sont de mauvais pronostic (38). On parle de caryotype complexe lorsqu'il y a au moins 3 voire 5 aberrations chromosomiques selon les auteurs.

I.6.5 Facteurs pronostiques moléculaires

I.6.5.1 Statut mutationnel des gènes IGVH

Le statut mutationnel des gènes de chaînes lourdes d'immunoglobulines (IGVH) est déterminé par séquençage de la région variable des immunoglobulines (38).

Des études ont montré que les patients dont les gènes IGVH sont mutés ont souvent une maladie progressive associée à une médiane de survie de 293 mois, alors que les patients dont les gènes IGVH sont non mutés développent une maladie agressive avec une médiane de survie de 95 mois (39, 40). L'absence ou la présence de ces mutations a donc une influence sur l'évolution de la maladie. De nouvelles études ont montré que le statut mutationnel des gènes IGVH jouait également un rôle dans le choix du traitement (41, 42). En effet, les patients IGVH mutés seront plus sensibles à une immunochimiothérapie alors que les patients IGVH non mutés répondront mieux à un traitement à base d'ibrutinib (seul ou en association). Le statut mutationnel des gènes IGVH est stable au cours de l'évolution de la maladie (39, 43). Dans les nouvelles recommandations, il sera recherché uniquement avant l'instauration de la première ligne thérapeutique.

Le statut mutationnel des gènes IGVH est corrélé à d'autres facteurs pronostiques. La délétion 13q est le plus souvent détectée dans les LLC avec des gènes IGVH mutés (31, 43, 44). Par opposition à la délétion 11q et la délétion 17p qui elles sont fréquemment retrouvées chez les patients exprimant des gènes IGVH non mutés (34).

I.6.5.2 Statut mutationnel du gène TP53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui code la protéine TP53 qui est un facteur de transcription contrôlant l'expression de gènes qui interviennent dans l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire. Son statut mutationnel est également recherché dans de nombreux autres cancers, notamment le cancer du sein.

La présence de la mutation du gène TP53 est un facteur de mauvais pronostic car elle induit une résistance aux chimiothérapies classiques et ces patients ont une survie plus courte. Elle est recherchée à chaque nouvelle ligne thérapeutique car sa présence ou son absence va influencer le choix du traitement de la LLC.

La mutation du gène TP53 est fréquemment retrouvée chez les patients qui présentent la délétion 17p.

I.7 Bilan pré-thérapeutique

Ce bilan est réalisé uniquement pour les patients pour lesquels il a été décidé la mise en route d'un traitement médicamenteux.

Un examen clinique du patient est réalisé pour rechercher des adénopathies, définir leur taille et leur localisation, rechercher une splénomégalie ou hépatomégalie ainsi que la mesure de la flèche hépatique et le débord splénique.

Des examens biologiques viennent compléter ce bilan (5, 6) :

- Un hémogramme et la numération des réticulocytes
- Un bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, lactate déshydrogénase (LDH), test de Coombs direct
- Un ionogramme plasmatique
- La clairance de la créatinine
- Un bilan hépatique
- L'électrophorèse des protéines sériques
- Les sérologies des hépatites B (VHB) et C (VHC), cytomégalovirus (CMV), virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Avant toute instauration de traitement, le statut sérologique des patients vis-à-vis de ces virus doit être vérifié car des traitements immunosuppresseurs ou myélosuppresseurs, pourraient entraîner une réactivation de ces virus. Les patients pour lesquels l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB) est positif recevront un traitement prophylactique à base d'analogues nucléosidiques tels que la lamivudine pour prévenir la réactivation du VHB.

Il est recommandé de rechercher la délétion 17p par FISH et le statut mutationnel du gène TP53. Elle est également recherchée avant chaque nouvelle ligne thérapeutique car sa détection aura une influence sur la stratégie thérapeutique.

Un scanner thoraco-abdomino pelvien est également demandé.

La tomographie par émission de positons (TEP) est uniquement réalisée en cas de suspicion d'une transformation de la LLC en syndrome de Richter.

Dans le cadre d'essais cliniques, les examens suivants sont effectués (5, 6) :

- Statut mutationnel des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines
- Statut mutationnel du gène TP53
- Expression CD38
- Caryotype sanguin
- Marqueurs de prolifération : thymidine kinase sérique, CD23 soluble

II. Prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique

II.1 Indications thérapeutiques

Le diagnostic de LLC est posé pour la majorité des patients au stade A. Différentes études ont montré que le traitement de la LLC au stade A n'augmentait pas la survie globale (45-47).

Un traitement est instauré pour les patients au stade C. Les patients aux stades A et B bénéficieront d'une simple surveillance jusqu'à apparition des signes de progression de la maladie.

Les critères de maladie active définis par l'IWCLL (5) sont les suivants :

Symptômes systémiques (au moins un) :

- perte de poids non intentionnelle ≥ 10 % dans les 6 derniers mois
- fièvre > 38°C pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infections
- sueurs nocturnes sans preuve d'infections
- fatigue significative (performance status de l'OMS ≥ 2)

Syndrome tumoral volumineux :

- splénomégalie volumineuse (> 6 cm de débord sous costal) ou progressive
- adénopathie volumineuse (> 10cm) ou rapidement progressive ou symptomatique
- ou hépatomégalie

Hyperlymphocytose progressive avec :

- une augmentation > 50% sur 2 mois
- ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois

Insuffisance médullaire progressive, apparition ou aggravation :

- d'une anémie
- ou d'une thrombocytopénie

Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.

II.2 Évaluation des comorbidités

La prise en charge thérapeutique de la LLC va être influencée par l'âge du patient, son état général, l'existence de comorbidités et la présence d'une délétion 17p.

L'évaluation des comorbidités est réalisée à partir de l'échelle d'évaluation des comorbidités (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) (Tableau III) (48). Si ce score est inférieur à 6, le patient peut recevoir un traitement « classique ». S'il est supérieur ou égal à 6, le patient peut recevoir une chimiothérapie mais à des doses plus faibles ou bénéficier de soins de support (49).

D'autres paramètres sont également à prendre en compte chez les sujets âgés, tels que l'autonomie du patient, l'existence de troubles cognitifs, la fonction rénale, l'état nutritionnel ainsi que la marche et l'équilibre.

Tableau III : Échelle d'évaluation des comorbidités (CIRS) selon Miller (48)

Appareil ou système	**Cotation**
Cœur	
Vasculaire	
Hématologie	
Respiratoire	
Yeux, oreille, gorge et larynx	
Tube digestif supérieur	
Tube digestif inférieur	
Foie	
Rein	
Génito-urinaire	
Musculaire et cutané	
Neurologique	
Endocrino métabolique et sein	
Maladies psychiatriques	
Score total	

Échelle de cotation :

0 : pas de problème
1 : problème modéré ou insignifiant
2 : morbidité contrôlée par un traitement
3 : morbidité constante, non contrôlée
4 : morbidité très sévère, met en jeu le pronostic vital

II.3 Traitement de première ligne en absence de del (17p) ou de mutation TP53

Il est recommandé d'inclure les patients dans un essai clinique si cela est possible car tous les progrès thérapeutiques ont été établis à partir de conclusions d'essais cliniques. Dans le cas contraire, il faut suivre la démarche thérapeutique suivante.

II.3.1 Patients jeunes (≤ 65 ans) *fit* (CIRS < 6)

Chez les patients jeunes (≤ 65 ans), en bon état général et sans comorbidités significatives, l'objectif du traitement est d'obtenir une réponse maximale. Il a été établi que le traitement de choix pour cette catégorie de patients était l'association rituximab, fludarabine, cyclophosphamide (RFC).

II.3.1.1 RFC

Une étude sur 509 patients atteints de LLC non traités a mis en évidence la supériorité de la fludarabine vis-à-vis du chlorambucil. En effet, 20% des patients traités par la fludarabine ont obtenu une réponse complète contre 4% pour le chlorambucil. La durée médiane de rémission et la médiane de la survie sans progression dans le groupe fludarabine étaient respectivement de 25 mois et 20 mois alors qu'elles étaient de 14 mois pour le chlorambucil (50).

L'association fludarabine-cyclophosphamide (FC) a permis d'obtenir un meilleur taux de réponse et un allongement de l'intervalle sans traitement par rapport à la fludarabine seule.

Une étude randomisée a montré que l'ajout du rituximab (anticorps anti-CD20) à la fludarabine et au cyclophosphamide (RFC) améliorait le taux de survie sans progression et le taux de survie globale par rapport à la combinaison fludarabine - cyclophosphamide (FC) en première intention et en rechute (51).

Chez les patients dits « *fit* » (en bon état général, sans comorbidités majeures et avec une fonction rénale normale) et jeunes (≤ 65 ans), l'association rituximab – fludarabine – cyclophosphamide (RFC) est actuellement le traitement de première intention en l'absence de la délétion 17p (6, 51-53).

Elle est prescrite selon le schéma suivant pendant 6 cycles mensuels :

- Fludarabine PO : 40 mg/m^2 J1 à J3
- Cyclophosphamide PO : 250 mg/m^2 J1 à J3
- Rituximab IV : J1 : 375 mg/m^2 au cycle 1 puis 500 mg/m^2 les cycles suivants

II.3.2 Patients âgés (> 65 ans) *fit* (CIRS < 6)

II.3.2.1 R-Bendamustine

L'étude CLL10 comparant l'efficacité et la tolérance de RFC à Rituximab - Bendamustine (R-Benda), a montré que l'association RFC entrainait une augmentation du taux des infections sévères chez les sujets âgés. Ce qui nécessitait une réduction des doses de RFC et conduisait à une efficacité similaire par rapport à l'association R-Benda (54).

L'étude comparant la bendamustine au chlorambucil menée par *Knauf et al*., a montré que la bendamustine permettait d'obtenir un meilleur taux de réponse global (67% versus 30%) et une survie sans progression plus longue (21,5 mois versus 8,3 mois). Mais le traitement par bendamustine entrainait plus d'effets indésirables (89% versus 79%) (55, 56).

Ces deux études montrent l'intérêt de la bendamustine dans la prise en charge thérapeutique de la LLC. Elle constitue une alternative au RFC pour des patients âgés en bon état général avec des antécédents d'infections.

II.3.3 Patients âgés (>65 ans) *unfit* (CIRS ≥ 6)

II.3.3.1 RFC à doses diminuées

L'association RFC même à doses diminuées a montré son efficacité chez les patients âgés et/ou présentant des comorbidités importantes (57, 58).

II.3.3.2 (R)-Chlorambucil

La monothérapie à base de chlorambucil a été pendant de nombreuses années le traitement de référence (53, 59). Ses principaux avantages sont une faible toxicité, une administration par voie orale ainsi qu'un coût réduit. Mais son faible taux de réponse et certains effets secondaires (cytopénie prolongée, myélodysplasie, leucémie aiguë secondaire) limitent son utilisation.

Des études ont montré que l'association du chlorambucil à des anticorps anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab) permettait d'obtenir une meilleure réponse et augmentait la SSP par rapport au chlorambucil seul (60-64). L'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) (52) recommande donc de privilégier cette association en 1ère ligne thérapeutique chez les patients âgés, fragiles avec des comorbidités importantes et n'ayant pas la délétion 17p. Actuellement l'ofatumumab n'est plus utilisé.

L'association obinutuzumab - chlorambucil permet d'obtenir une meilleure survie sans progression (26,7 mois vs. 16,3 mois) et un taux plus élevé de réponse complète (20,7 % vs. 7,0 %) que l'association rituximab - chlorambucil (64, 65). Les résultats de l'étude CLL11 à 5 ans de suivi, ont confirmé les données obtenues précédemment et ont montré une meilleure

survie globale avec l'association obinutuzumab – chlorambucil (SG médiane non atteinte vs 73,1 mois).

II.3.3.2.1 Ibrutinib

Une étude de phase III, l'étude RESONATE 2 (66), a comparé l'ibrutinib au chlorambucil chez des patients âgés de 65 ans ou plus, atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire à petites cellules non précédemment traités. A un suivi médian de 24 mois la survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe ibrutinib, elle était de 18,9 mois dans le groupe chlorambucil. Les patients ayant reçu l'ibrutinib ont obtenu un meilleur taux de survie globale (98 % vs 85 %) ainsi qu'un meilleur taux de réponse global (86 % vs 35 %, $p < 0,001$).

L'ibrutinib a donc une efficacité supérieure au chlorambucil dans le traitement de la LLC chez des patients âgés naïfs de traitement. Mais à ce jour, la monothérapie par chlorambucil n'est plus le traitement de référence et a été remplacé par la combinaison du chlorambucil à un anticorps anti-CD20.

II.4 Traitement de première ligne en présence de del 17p ou de mutation TP53

Les patients avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53 ont une réponse médiocre au RFC prescrit en première intention, entrainant une rechute précoce et une survie courte. Il y a quelques années, le traitement utilisé pour ces patients était l'alemtuzumab (Mabcampath®), un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 (67), mais suite à une décision stratégique et à son profil de tolérance (toxicité infectieuse notamment), le laboratoire Sanofi l'a retiré du marché en septembre 2012 et le met à disposition uniquement à titre compassionnel. Depuis 2014, de nouvelles molécules, l'ibrutinib et l'idelalisib, ont remplacé l'alemtuzumab pour traiter les patients présentant un facteur de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).

II.4.1 Ibrutinib (IMBRUVICA®)

En dehors de la LLC, l'ibrutinib peut être indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, ainsi que dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Ces deux dernières pathologies ne seront pas développées ici.

II.4.1.1 Principe actif

Le nom chimique de l'ibrutinib est le 1-[(3R) -3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl) -1Hpyrazolo[3,4-d] pyrimidin-1-yl] -1-piperidinyl] -2-propen-1-one (Figure 3).

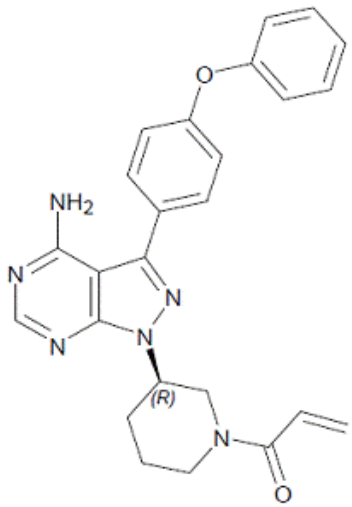


Figure 3 : Structure moléculaire de l'ibrutinib (68)

II.4.1.2 Mécanisme d'action

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), protéine kinase appartenant à la famille des Tec kinases. Elle joue un rôle important au niveau des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines CXCR4 (Figure 4). En effet, la fixation d'un antigène sur le BCR ou son auto-activation va activer la BTK, qui à son tour active la PLCγ2. Cette dernière va activer les voies NFκB et des MAP-kinases qui entrainent la transcription des gènes impliqués dans la prolifération, la survie, la différentiation et la motilité cellulaire (69, 70). L'ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition irréversible de l'activité enzymatique de celle-ci. Il inhibe donc la prolifération et la survie in vivo des cellules B malignes, ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat in vitro (71).

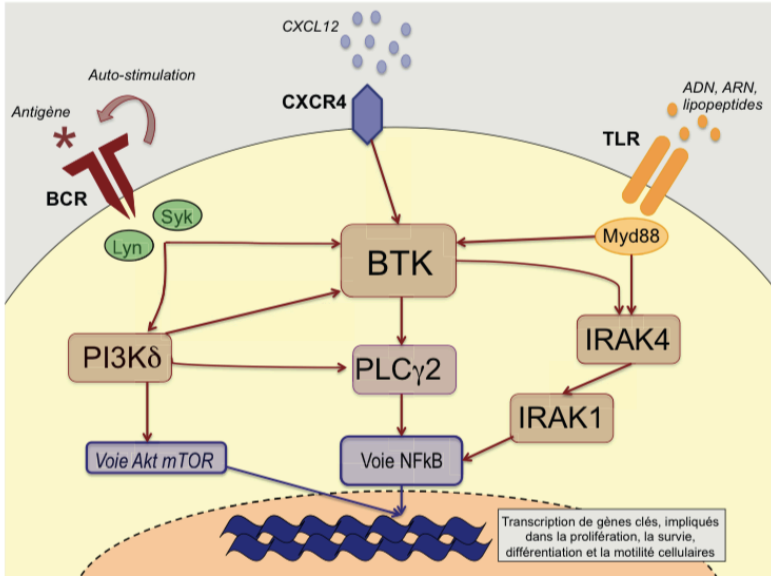


Figure 4 : Rôles de la BTK (69)

II.4.1.3 Efficacité clinique

Une étude de phase I a évalué l'ibrutinib en monothérapie chez des patients atteints de différentes pathologies malignes à cellules B en rechute ou réfractaires (lymphomes non hodgkiniens, maladie de Waldenström, LLC). La médiane de SSP était de 13,6 mois. Pour 50 patients inclus évaluables, le taux de réponse globale était de 60 %, associé à un taux de réponse complète (RC) de 16 %. L'ibrutinib était relativement bien toléré avec principalement des effets indésirables de grade 1 et 2 (72).

L'étude PCYC-1102-CA, étude de phase Ib/II, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib chez des patients présentant une LLC ou un lymphome lymphocytique en rechute ou réfractaires ou naïfs de traitement. Le taux de réponse globale était de 71 % chez les patients

sans délétion, et de 68 % chez les patients porteurs de la délétion 17p. Chez ces derniers patients, le taux de SSP à 26 mois était de 57 % et le taux de SG était de 70 % (73). Les résultats à 36 mois de l'étude d'extension (étude PCYC-1103-CA) (74) ont montré des résultats comparables à ceux obtenus précédemment. Ceci vient confirmer l'intérêt de l'ibrutinib dans la stratégie thérapeutique de la LLC et notamment chez les patients avec une délétion 17p positive.

D'autres études se sont intéressées à l'utilisation de l'ibrutinib chez les patients atteints de LLC avec une délétion 17p positive :

- L'étude de phase II RESONATE-17 a inclus 144 patients atteints de LLC ou d'un lymphome lymphocytique en rechute ou réfractaire avec une délétion 17p traités par ibrutinib seul. Le taux de réponse globale était de 82,6 %, le taux de survie sans progression de 79,3 % et le taux de survie globale de 88,3 % à 12 mois (75).
- Dans une autre étude, le traitement par ibrutinib de 51 patients atteints d'une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53, en 1ère ligne ou en rechute/réfractaire, a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 97 % lorsqu'il a été utilisé en 1ère ligne, de 80 % chez les patients en rechute ou réfractaire. Le taux de survie sans progression est de 91 % en 1ère ligne et de 80 % en rechute ou réfractaire (76).

L'étude de phase III RESONATE, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib par rapport à l'ofatumumab chez des patients ayant une LLC ou un lymphome lymphocytique en rechute ou réfractaire prétraités. Une meilleure SSP (à un suivi médian de 9,4 mois la médiane de SSP n'était pas atteinte avec l'ibrutinib vs 8,1 mois avec l'ofatumumab), un meilleur taux de SG à 12 mois (90 % vs 81 %) ainsi qu'un meilleur taux de réponse globale (63 % vs 4 %) ont été rapportés chez les patients traités par ibrutinib (77).

II.4.1.4 Indications

Il est utilisé en monothérapie pour traiter les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.

II.4.1.5 Posologie

La posologie d'ibrutinib recommandée est de 420 mg (3 gélules) une fois par jour par voie orale.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

L'interruption de l'ibrutinib doit être recommandée en cas :

- De survenue d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3,
- D'une neutropénie de grade ≥ 3 avec infection ou fièvre,

- Ou d'une toxicité hématologique de grade 4

Le traitement par ibrutinib sera repris dès que la toxicité sera à un grade 1 ou à l'état initial du patient selon le schéma posologique du Tableau IV.

En cas de récidive de la toxicité, la posologie devra être diminuée à 280 mg par jour. Si nécessaire, la posologie pourra de nouveau être réduite à 140 mg/jour. Si malgré ces 2 réductions de doses, les effets indésirables persistent, l'ibrutinib sera définitivement arrêté.

Tableau IV : Adaptations posologiques suite à l'apparition d'effets indésirables

Survenue d'une toxicité	Modification de posologie
1ère apparition	Reprendre à 420 mg/jour (3 gélules)
2ème apparition	Reprendre à 280 mg/jour (2 gélules)
3ème apparition	Reprendre à 140 mg/jour (1 gélule)
4ème apparition	Arrêt ibrutinib

Dans la mesure du possible, il est recommandé d'éviter d'associer l'ibrutinib aux inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4. En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, une diminution de la posologie de l'ibrutinib à 140 mg/jour ou son interruption pendant une durée de 7 jours sera nécessaire. Pour les inhibiteurs modérés du CYP3A4, seule une diminution de posologie à 140 mg/jour sera préconisée.

II.4.1.6 Effets secondaires

Les évènements indésirables les plus fréquemment (≥ 20 %) rencontrés avec l'ibrutinib sont des diarrhées, des douleurs musculo-squelettiques, des infections des voies respiratoires supérieures, des ecchymoses, des nausées, une neutropénie, une constipation et des troubles cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme) (71).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) sont l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, la pneumonie et les diarrhées (71).

Troubles gastro-intestinaux

Suite à l'instauration de l'ibrutinib, différents troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, constipation) peuvent survenir. Ils apparaissent pour la plupart au début du traitement. Ils sont spontanément résolutifs ou nécessitent un traitement symptomatique.

Évènements hémorragiques

Des évènements hémorragiques mineurs (ecchymoses, épistaxis, pétéchies) ou majeurs (saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne) peuvent apparaître chez les patients traités par ibrutinib, associés ou non à une thrombopénie.

Ces effets indésirables sont liés au fait que la BTK intervient dans l'activation plaquettaire en réponse au collagène, via la phosphorylation et l'activation de la PLCγ2. Elle est impliquée dans l'activation plaquettaire via le complexe facteur Von Willebrand/GpIb-IX-V. De ce fait, l'ibrutinib inhibe l'agrégation plaquettaire induite par le collagène et l'adhésion plaquettaire au facteur de Von Willebrand (69, 78).

Pour ces raisons, l'ibrutinib ne doit pas être associé aux anti-vitamine K (AVK).

Si un traitement anticoagulant est nécessaire, une surveillance rapprochée est recommandée. L'association de l'ibrutinib à une double antiagrégation plaquettaire est formellement contre-indiquée.

Il doit être suspendu 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

Infections

Des infections bactériennes, virales et fongiques ont été signalées chez les patients traités par ibrutinib. Elles sont principalement localisées au niveau des voies respiratoires supérieures. Ces infections sont favorisées par une neutropénie. Elles peuvent entraîner une hospitalisation du patient et dans les cas les plus graves, un décès.

Le laboratoire Janssen-Cilag a rapporté des cas de réactivation du VHB chez des patients traités par ibrutinib. Depuis, il est recommandé de dépister une infection à VHB avant l'instauration d'un traitement par ibrutinib. En cas d'une sérologie de l'hépatite B positive, un traitement antiviral anti-VHB sera débuté (79).

Une surveillance régulière des patients est nécessaire afin de déceler tout signe d'infection, notamment une fièvre, et débuter un traitement anti-infectieux adapté le plus rapidement possible.

Cytopénies

Des cytopénies de grades 3 et 4 sont apparues chez des patients, secondairement à l'administration d'ibrutinib.

Dans l'étude RESONATE (77), 16 % des patients traités par ibrutinib ont présenté une neutropénie, 6 % une thrombopénie et 5 % une anémie.

Il faut donc contrôler mensuellement la numération de formule sanguine (NFS).

Troubles musculo-squelettiques

Certains patients ont présenté des arthralgies et des contractures musculaires.

Autres

D'autres évènements indésirables peuvent survenir pendant le traitement par ibrutinib tels qu'une leucostase, un syndrome de lyse tumorale, une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), une toxicité cardiaque (fibrillation auriculaire, HTA) (80), un rash.

II.4.1.7 Résistances

Malgré l'efficacité prouvée de l'ibrutinib, certains patients ne répondent pas au traitement et d'autres rechutent pendant le traitement. Des mutations ont été mise en évidence et sont à l'origine des mécanismes de résistance de l'ibrutinib. Notamment la mutation C481S au niveau du site de liaison de l'ibrutinib à la BTK, mais aussi les mutations R665W et L845F de PCLγ2 qui sont des mutations gain de fonctions avec activation du BCR indépendamment de BTK (69, 81). Le remplacement d'une cystéine par une sérine en position 481 de BTK (C481S) diminue l'affinité de l'ibrutinib pour la BTK, ce qui entraîne une inhibition réversible de la BTK et non plus irréversible.

Actuellement, les patients présentant une résistance à l'ibrutinib ont comme autre alternative soit un traitement par idelalisib, soit par vénétoclax (82).

II.4.1.8 Perspectives d'évolution

Afin d'augmenter son efficacité et de limiter l'apparition des résistances, différentes études de phase I ou II ont évalué l'association de l'ibrutinib à des Ac monoclonaux anti-CD20 tels que le rituximab (83), l'ofatumumab (84) et l'ublituximab (85) ou à un immunomodulateur, le lenalidomide (86). Des résultats encourageants en sont ressortis.

Un suivi à long terme de patients traités par l'association ibrutinib-rituximab a montré une durabilité de la réponse avec une médiane de survie sans progression de 45 mois et une médiane de survie globale non atteinte (87).

Dans l'étude de phase III HELIOS, l'ajout de l'ibrutinib à l'association rituximab – bendamustine chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire, a mis en évidence une amélioration significative de la PFS par rapport à l'association placebo – rituximab – bendamustine sans pour autant augmenter les effets indésirables liés aux molécules. A un suivi médian de 17 mois, la PFS n'était pas atteinte dans le groupe ibrutinib versus 13,3 mois dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) (88).

Contrairement aux chimiothérapies classiques de la LLC, l'ibrutinib est administré de manière continue et indéfinie. En conséquence cela peut entraîner d'importants effets indésirables et un

coût important pour la société. Par ailleurs, les patients peuvent développer une résistance vis-à-vis de ce traitement. D'où l'intérêt d'associer l'ibrutinib à d'autres molécules ayant déjà prouvé leur efficacité dans le traitement de la LLC. Cela pourrait permettre également d'envisager un arrêt du traitement.

D'autres stratégies thérapeutiques sont en cours de développement, notamment les inhibiteurs de BTK de 2ème génération tels que l'acalabrutinib (ACP-196) et le zanubrutinib (BGB-3111). Ils sont plus sélectifs que l'ibrutinib et permettent d'obtenir une meilleure efficacité tout en limitant les effets indésirables qui sont parmi les principales causes d'arrêt de l'ibrutinib (89, 90).

II.4.2 Idelalisib (ZYDELIG®)

L'idelalisib est également utilisé dans le traitement du lymphome folliculaire mais nous n'aborderons pas cette indication ci-dessous.

II.4.2.1 Principe actif

Le nom chimique de l'idelalisib est le 5-fluoro-3-phenyl-2-[(S)-1-(9H-purin-6-ylamino)-propyl]3H-quinazolin-4-one (Figure 5) (91).

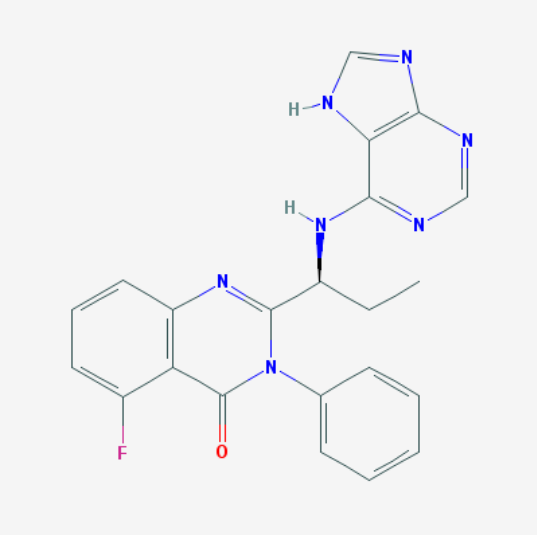


Figure 5 : Structure moléculaire de l'idelalisib (91)

II.4.2.2 Mécanisme d'action

L'idelalisib est un inhibiteur de l'isoforme δ de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 (PI3Kδ), qui est hyperactivée dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de nombreuses voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib bloque la liaison de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) au domaine catalytique de la PI3Kδ, ce qui entraîne une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol, un messager secondaire, et empêche la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B)

L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Il bloque la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 via les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, et empêche ainsi la migration et le *homing* des lymphocytes B tumoraux au sein du microenvironnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse (92, 93).

II.4.2.3 Efficacité clinique

Une étude de phase I a évalué l'idelalisib chez 54 patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire présentant des facteurs de mauvais pronostic (adénopathies volumineuses (80 %), maladie réfractaire au traitement (70 %), IGVH non mutés (91 %), délétion 17p et/ou mutation TP53 (24 %). La durée médiane pour obtenir une réponse était de 1 mois et la durée médiane de la réponse était de 16,2 mois. Le taux de réponse globale était de 72 % avec 39 % de réponse partielle et 33 % de réponse partielle avec hyperlymphocytose. La PFS médiane était de 15,8 mois. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte puisque 75 % des patients étaient encore vivants à 36 mois de traitement (94).

L'association idelalisib - rituximab a été comparée à l'association rituximab - placebo dans une étude de phase III (étude 312-0116), chez 220 patients atteints de LLC en rechute. Chaque patient a reçu du rituximab associé avec soit de l'idelalisib à la dose 150 mg deux fois par jour, soit avec un placebo administré deux fois par jour. Ceci a permis de déterminer que l'association idelalisib - rituximab améliorait significativement la médiane de survie sans progression (5,5 mois dans le groupe placebo, non atteinte dans le groupe idelalisib), le taux de réponse globale (74,5 % vs 14,5 %) ainsi que le taux de survie globale (92 % vs 80 % ; p = 0,02) chez les patients en rechute d'une LLC (95). Cette étude a également démontré l'intérêt de cette association dans la prise en charge des LLC de mauvais pronostic avec délétion 17p ou mutation TP53.

Dans une population similaire à celle de l'étude précédente, l'association idelalisib-ofatumumab a été évaluée versus ofatumumab seul chez 261 patients. La PFS médiane était de 16,3 mois dans le groupe idelalisib-ofatumumab, 8 mois dans le groupe ofatumumab (96).

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association bendamustine – rituximab avec soit l'idelalisib, soit un placebo, chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. L'ajout de l'idelalisib à la bendamustine et au rituximab a permis d'obtenir une meilleure survie sans progression (20,8 mois versus 11,1 mois à un suivi médian de 14 mois), mais présente une toxicité plus importante que l'association bendamustine-rituximab seule (97).

En août 2016, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis une alerte concernant l'idelalisib. En effet, au cours d'essais cliniques un nombre non négligeable de décès est survenu chez des patients traités avec cette même molécule. Ces décès étaient d'origine infectieuse et notamment des infections respiratoires.

Ceci a donc conduit à une restriction de son indication dans la LLC malgré son efficacité.

II.4.2.4 Indications

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

A l'heure actuelle, seul le rituximab est utilisé en France.

II.4.2.5 Posologie

Idelalisib s'administre par voie orale à la posologie de 150 mg deux fois par jour.

- Pendant la phase d'induction, l'idelalisib est associé au rituximab.
  Le rituximab est prescrit pour un total de 8 cycles : une première perfusion de 375 mg/m^2 est réalisée la première semaine de traitement. Puis 4 cures de 500 mg/m^2 sont administrées toutes les 2 semaines. Les 3 dernières injections sont espacées de 4 semaines.
- Pendant la phase d'entretien, l'idelalisib est poursuivi seul à la même posologie jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse.

Une adaptation de la posologie est nécessaire dans les situations suivantes :

- En cas d'élévation des aminotransférases (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT)) de grade 3 ou 4,
- De diarrhées/colite de grade 3 ou 4,
- D'une éruption de grade 3 ou 4,
- D'une neutropénie de grade 3 ou 4,
- D'une suspicion de pneumopathie.

L'idelalisib devra être suspendu jusqu'au retour des valeurs biologiques et signes cliniques revenus à un grade 1 ou inférieur, puis il pourra être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Si l'effet indésirable ne se reproduit pas, la posologie pourra être de nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour. Si l'effet indésirable réapparait, l'idelalisib sera à nouveau suspendu puis repris à la posologie de 100 mg deux fois par jour lorsqu'il sera à un grade 1 ou inférieur.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans, ni chez les insuffisants rénaux légers, modérés ou sévères.

L'association de l'idelalisib avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A est fortement déconseillée car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'idelalisib (92).

II.4.2.6 Effets secondaires

L'idelalisib est plutôt bien toléré puisque la plupart des effets indésirables apparus au cours de l'étude de phase I étaient de grade 1-2 (94). Ceux rapportés le plus fréquemment au cours d'une étude de phase III, étaient une neutropénie (55 %), une augmentation des ASAT/ALAT (35 %), de la fièvre (29 %), une anémie (25 %), de la fatigue (24 %), des nausées (24 %) et des diarrhées (19 %) (93).

Les évènements indésirables sévères de grade ≥ 3 les plus observés étaient une pneumonie (20 %), une neutropénie fébrile (11 %), des diarrhées/colites (6 %) et une élévation des transaminases (2 %) (90%).

L'idelalisib a été arrêté chez 8 % des patients suite à l'apparition d'effets indésirables gastrointestinaux et d'une toxicité cutanée (95).

Élévation des transaminases

Une augmentation des ASAT et ALAT a été mise en évidence lors des études cliniques avec l'idelalisib (95, 97, 98). Elle survient généralement dans les 12 premières semaines de traitement, elle est souvent asymptomatique et réversible après l'arrêt de l'idelalisib.

Diarrhées/colites

Certains patients traités par idelalisib peuvent présenter des diarrhées, la plupart du temps de grade 1 - 2 et quelques cas de grade 3 – 4. Elles apparaissent généralement au début du traitement et répondent à un traitement symptomatique.

Des cas de colite sévère peuvent se développer plusieurs mois après l'instauration de l'idelalisib et nécessite une suspension du traitement accompagnée d'un traitement symptomatique.

Après exclusion d'une origine infectieuse, un traitement par budénoside ou corticoïdes IV ou PO pourra être instauré pour des diarrhées ou une colite de grade 3 ou 4 pour lesquels le traitement symptomatique est inefficace (99).

Pneumonies

La plupart des pneumonies sont d'origine bactérienne et répondent bien à un traitement antibiotique. Certains patients peuvent développer une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* pour laquelle une prophylaxie anti-infectieuse est mise en place dès le début du traitement par idelalisib, nous détaillerons cette prophylaxie ci-dessous (92).

Une surveillance rapprochée des symptômes respiratoires est donc nécessaire tout au long du traitement par idelalisib.

Neutropénie

Des patients traités par idelalisib ont présenté une neutropénie et pour certains une neutropénie fébrile. Pendant les 6 premiers mois de traitement, une surveillance du taux sanguin de

polynucléaires neutrophiles devra être réalisée au minimum toutes les 2 semaines. En cas d'un nombre absolu de PNN inférieur à 1 000 /mm^3, ce dosage sera fait une fois par semaine.

Éruption

Dans l'étude 312-0116, 24,5 % des patients traités par l'association idelalisib-rituximab ont développé des éruptions cutanées de différentes natures (éruption érythémateuse, maculeuse, maculopapuleuse, papuleuse, prurigineuse) contre 6,5 % chez ceux ayant reçu un traitement par placebo-rituximab (95).

Autres

D'autres évènements indésirables ont également été décrits au cours des essais cliniques avec l'idelalisib, telle qu'une augmentation des triglycérides, une pneumopathie interstitielle.

II.4.2.7 Prophylaxie anti-infectieuse

En août 2016, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a diffusé une lettre aux professionnels de santé les informant que tous les patients traités par idelalisib devaient recevoir une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 à 6 mois après l'arrêt de l'idelalisib. Ces patients doivent également bénéficier d'une surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV. En cas de positivité de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) à CMV associée à des signes cliniques d'infection à CMV, l'idelalisib doit être interrompu (100).

Une recherche d'infection au virus de l'hépatite B (VHB) est également effectuée avant chaque instauration d'un traitement par idelalisib. Si elle revient positive, une consultation auprès d'un hépatologue sera nécessaire ainsi qu'un traitement prophylactique de la réactivation de l'hépatite B (92).

II.4.2.8 Résistances

Actuellement, les mécanismes de résistance de l'idelalisib dans la LLC font l'objet d'études et n'ont pas encore été identifiés (81).

II.4.3 Vénétoclax (ABT-199) (VENCLYXTO®)

Avec l'apparition de nouveaux agents tels que l'ibrutinib et l'idelalisib, le traitement de la LLC s'est vu transformé. Malgré l'efficacité remarquable de ces thérapies ciblées, certains patients ont rechuté ou étaient réfractaires à ces molécules. D'autres ont présenté des effets indésirables ou avaient des médicaments pouvant interagir avec l'ibrutinib et l'idelalisib. Le vénétoclax, un inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B-Cell Lymphoma* 2) par voie orale, est venu élargir les options thérapeutiques de la LLC, notamment chez les patients porteurs de la délétion 17p ou de la mutation TP53. La protéine anti-apoptotique BCL-2 est surexprimée dans les lymphocytes B de la LLC. En se liant au domaine BH3 de BCL-2, le vénétoclax déclenche la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe et l'activation des caspases, ce qui entraîne l'apoptose des lymphocytes B (101).

Une étude de phase I (102) a été réalisée chez 56 patients atteints de LLC ou de lymphome à petits lymphocytes B (SLL) évaluant la sécurité et l'efficacité du vénétoclax. La plupart des patients avaient reçu plusieurs lignes de traitement et présentaient des facteurs génétiques de mauvais pronostics (89%). Ils ont été répartis en différents groupes pour recevoir des doses de vénétoclax s'échelonnant de 150 à 1200 mg. Le principal évènement indésirable survenu chez 18 % des patients était un syndrome de lyse tumorale (SLT). À la suite de cela, un patient a présenté une insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une dialyse, un autre est décédé. Plusieurs mesures ont été prises en conséquence : une évaluation du syndrome tumoral associée à un bilan rénal avant et après chaque instauration de vénétoclax, une hospitalisation du patient pour l'instauration du traitement avec une augmentation progressive des doses sur plusieurs semaines, une bonne hydratation voire l'administration de traitement hypo-uricémiant. Mise à appart le SLT, le vénétoclax est plutôt bien toléré avec une majorité d'effets indésirables de grade 1 ou 2 tels que des diarrhées (52 %), infections des voies respiratoires supérieures (48 %), nausées (47 %), une neutropénie (45 %). 79 % des patients ont répondu au traitement par vénétoclax dont les patients résistants à la fludarabine, ceux avec une délétion 17p ou des gènes IGVH non mutés, 20 % ont obtenu une rémission complète (RC) et 5 % une maladie résiduelle minimale (MRD) négative. A 15 mois, la PFS pour le groupe ayant reçu une dose de 400 mg était de 69 %.

Dans une étude de phase II (M13-982) (103) réalisée chez 107 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire, porteurs de la délétion 17p, le vénétoclax a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 79 % et 8 % de patients ont présenté une réponse complète. Ces résultats viennent confirmer son intérêt dans cette population à facteurs génétiques défavorables.

L'étude M14-032 a évalué le vénétoclax chez des patients atteints d'une LLC n'ayant pas répondu à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Le taux de réponse globale (TRG) dans la population en échec après un traitement par ibrutinib était de 70 % avec 7 % de RC, de 62 % avec 14 % de RC pour les patients en échec sous idelalisib.

Il a ensuite été étudié en combinaison avec des anticorps monoclonaux anti-CD 20, le rituximab et l'obinutuzumab pour le traitement de patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Ces associations ont montré de très bons résultats, le taux de survie sans progression à 2 ans était de

85 % (105) pour l'association vénétoclax – rituximab, le taux de réponse global était de 100 % pour la combinaison vénétoclax – obinutuzumab dont 92 % de patients avaient une MRD négative 3 mois après la fin du traitement (105).

II.5 Résumé de la stratégie thérapeutique du traitement de la LLC en 1ère ligne

La prise en charge du traitement de la LLC chez des patients non précédemment traités est synthétisée dans la Figure 6.

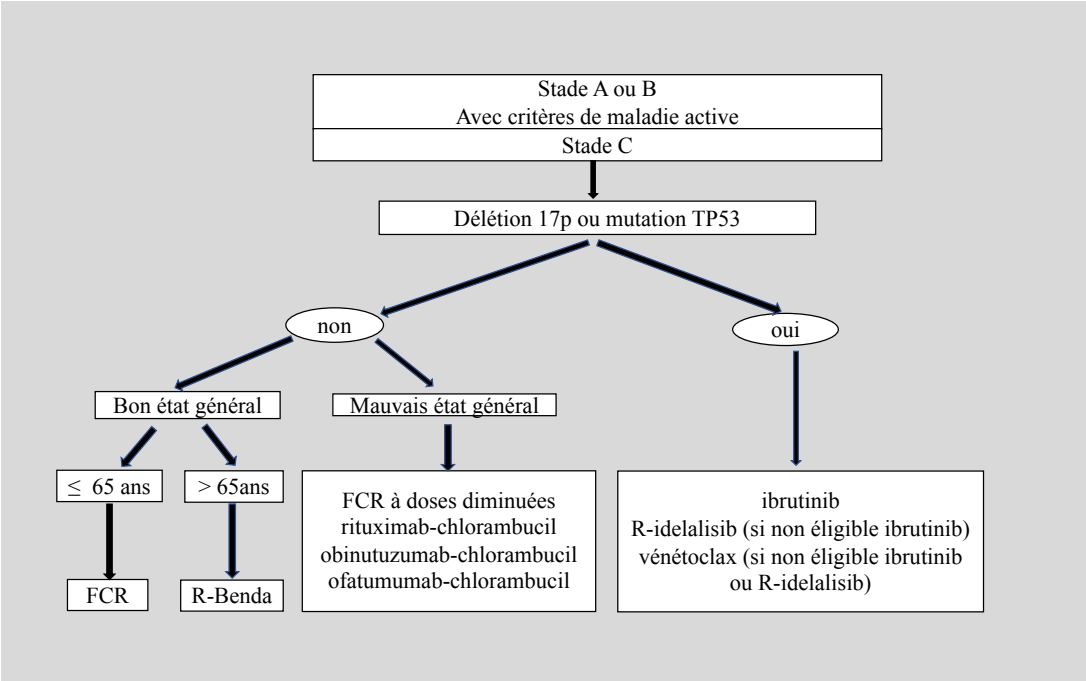


Figure 6 : Traitement de 1ère ligne de la LLC

II.6 Traitement des rechutes ou formes réfractaires

L'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée.

L'instauration d'un traitement en cas de rechute se fera uniquement si le patient est symptomatique. Dans le cas contraire, une simple surveillance sans traitement sera nécessaire (52).

Lors de la rechute de la LLC, l'âge du patient, son état général, l'existence de comorbidités, les médicaments concomitants, la détection de la délétion 17p, la recherche de la mutation TP53, la nature des traitements antérieurs et le délai de rechute seront pris en compte pour le choix du traitement.

II.6.1 Rechutes ou formes réfractaires

Lorsqu'un patient rechute ou s'il ne répond pas à une immunochimiothérapie, un inhibiteur de la voie du BCR (ibrutinib ou idelalisib associé au rituximab) sera débuté. Dans le cas où le patient aurait déjà reçu l'une de ces deux thérapies ciblées, la molécule n'ayant pas été utilisée sera instaurée.

En cas de deuxième rechute, un traitement par vénétoclax sera instauré.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, la place de l'allogreffe a considérablement reculée. Elle est envisagée pour une minorité de patients atteints de LLC à haut risque (mutation de TP53 ou délétion 17p positive, réfractaire à la fludarabine, rechute précoce dans les 12 mois après analogues de purines) chez des patients jeunes, en bon état général, sans comorbidités significatives (52, 82, 107).

Actuellement, l'allogreffe est le seul traitement curatif de la LLC.

II.7 Résumé des modes d'action des nouvelles thérapies ciblées dans la LLC

La Figure 7 illustre les différents mécanismes d'action des molécules citées précédemment pour le traitement de la LLC.

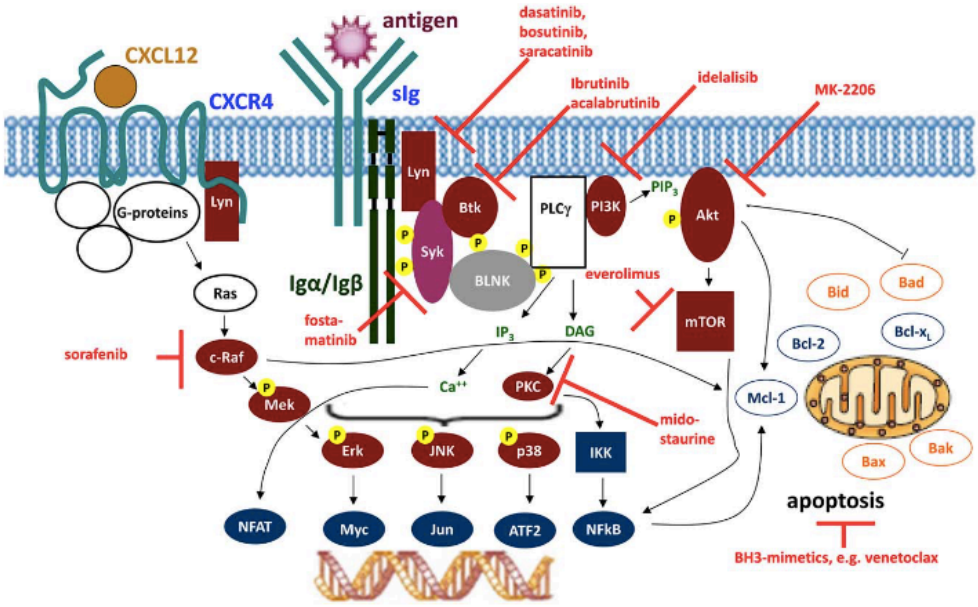


Figure 7 : Cible des thérapies ciblées pour le traitement de la LLC (Figure créée par Dr Gunter Krause, Cologne) (53)

II.8 Traitement des complications

La LLC peut présenter diverses complications, elles sont d'origine infectieuses, auto-immunes, médullaires. La LLC peut également se transformer en un lymphome de haut grade très agressif appelé syndrome de Richter.

II.8.1 Complications infectieuses

Les patients traités par la fludarabine, l'ibrutinib, ou l'idelalisib, doivent bénéficier d'un traitement prophylactique par valaciclovir (Zelitrex®) pour se prémunir des infections virales liées au groupe herpès-zona-varicelle ou au cytomégalovirus (CMV). Un traitement par Bactrim® (Pentacarinat® ou Atovaquone® si allergie) est également prescrit, pour prévenir l'infection à *Pneumocystis jiroveci* (6).

Cette prophylaxie anti-infectieuse est maintenue jusqu'à un taux de lymphocytes T CD4 > 200 /mm^3.

En présence d'une hypogammaglobulinémie et d'épisodes infectieux à répétitions, des immunoglobulines polyvalentes par voie veineuse ou sous-cutanée peuvent être débutées (110). Le but étant d'obtenir un taux résiduel supérieur à 5 g/l.

Les vaccinations antigrippale (annuelle) et anti-pneumococcique sont fortement recommandées pour cette population.

II.8.2 Insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire est liée à l'infiltration de la moelle osseuse par les lymphocytes B matures.

II.8.2.1 Anémie

L'anémie peut nécessiter l'administration d'une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) et /ou de facteurs stimulants l'érythropoïèse selon les recommandations de l'ASH et de l'ASCO (111, 112). Pour une Hb ≤ 10 g/dL, on débutera l'érythropoïétine (EPO) recombinante à la posologie de 150 UI / kg trois fois par semaine pendant au moins 4 semaines. Si le patient ne répond pas à cette dose, la posologie sera augmentée à 300 UI / kg trois fois par semaine pendant 4 à 8 semaines.

II.8.2.2 Neutropénie

La neutropénie favorise les infections bactériennes, virales et fongiques. Des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) peuvent être administrés selon les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (113).

II.8.2.3 Thrombopénie

Le traitement repose sur la transfusion de concentrés plaquettaires (CP).

II.8.3 Cytopénies auto-immunes

II.8.3.1 Anémie hémolytique auto-immune

Elle apparaît au début de la LLC ou au cours de l'évolution de la maladie. Elle est diagnostiquée à partir d'un test de Coombs qui revient positif.

Le traitement de première intention est la corticothérapie (5, 114). En cas d'échec aux corticoïdes, un traitement par RCD à base de rituximab, cyclophosphamide et de dexaméthasone sera débuté (115). Une autre alternative pourra être utilisée : R-mini CHOP. Dans les cas les plus graves, une splénectomie peut être nécessaire.

II.8.3.2 Thrombopénie

Afin de trouver l'origine de la thrombopénie, il est nécessaire de réaliser un myélogramme.

Si cette thrombopénie s'avère d'origine périphérique et que le patient ne présente pas de symptômes en rapport avec la LLC, une simple surveillance suffira. En cas de maladie active, un traitement choisi parmi les traitements habituels de la LLC pourra être instauré (6).

II.8.3.3 Erythroblastopénie

Il est recommandé de rechercher une infection à Parvovirus B19 par PCR dans la moelle. Si la recherche revient positive, il faudra instaurer un traitement par immunoglobulines polyvalentes. Dans les autres cas, l'érythroblastopénie sera traitée par des corticoïdes à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour. Si ce traitement s'avère inefficace, on pourra envisager un traitement par ciclosporine (6).

II.8.4 Syndrome de Richter

Dans 3-10% des cas (11), la LLC se transforme en un lymphome B diffus à grandes cellules très agressif, appelé syndrome de Richter. Une altération rapide de l'état général associée à un amaigrissement, de la fièvre, des sueurs profuses doivent le faire suspecter. Il est confirmé par un TEP-scan et une biopsie ganglionnaire. Il est de très mauvais pronostic.

II.9 Suivi

Les patients atteints de LLC bénéficient d'un suivi continu, basé sur la réalisation régulière d'un examen clinique et d'analyses sanguines.

Les patients sous simple surveillance sont vus en consultation par l'hématologue tous les 6 mois à 1 an. Si des signes clinique et biologique d'évolutivité apparaissent, les patients seront revus de manière plus rapprochée.

Après un traitement, la fréquence des consultations est plus rapprochée, tous les 3 à 6 mois (6).

Ce suivi a une importance capitale, car il permet de suivre l'évolution de la maladie, déceler une éventuelle progression de la LLC mais aussi de dépister un second cancer (LAM, syndrome myélodysplasique).

DEUXIÈME PARTIE :

EVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE DE L'IBRUTINIB ET DE L'IDELALISIB DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE DANS LE SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHRU DE BRABOIS

I. Matériels et Méthode

I.1 Patients

Dans cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, ont été inclus les patients de plus de 18 ans, pour lesquels un diagnostic de LLC a été établi, avec ou sans délétion 17p, prétraités ou naïfs de traitement. Ces patients requéraient un traitement selon les critères du groupe de travail international de la LLC (*International Worshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL). Les patients éligibles étaient ceux qui avaient été traités pendant au moins 1 mois, soit par ibrutinib depuis le 21 octobre 2014 (date de l'AMM), soit par idelalisib (combiné au rituximab) depuis le 18 septembre 2014 (date de l'AMM). La date de clôture de l'étude était le 30 novembre 2017.

I.2 Traitement

Les patients ont été répartis en deux groupes : ceux traités par ibrutinib en monothérapie et les autres traités par l'association rituximab – idelalisib.

Concernant les patients ayant reçu ces deux thérapies, seul le premier traitement a été pris en compte. Les patients traités par idelalisib puis par ibrutinib ont donc été répartis dans le groupe idelalisib. Il en est de même pour les patients ayant reçu en premier l'ibrutinib puis idelalisib.

Le traitement du premier groupe consistait en l'administration de 420 mg par jour d'ibrutinib par voie orale. Les patients du second groupe ont pris de l'idelalisib à la posologie de 150 mg deux fois par jour associé à 8 cycles de rituximab à la posologie de 375 mg/m^2 la première semaine de traitement, puis 4 cures de 500 mg/m^2 toutes les 2 semaines et enfin 3 dernières injections espacées de 4 semaines.

L'ibrutinib et l'idelalisib ont été poursuivis jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable.

La réduction de dose ou l'arrêt du traitement ont été réalisés selon les recommandations du laboratoire.

I.3 Critères d'évaluation

Les informations nécessaires à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatisés sur le logiciel DXCARE.

I.3.1 Évaluation de l'efficacité

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la survie sans progression (SSP) définit comme la durée entre la date de début du traitement par ibrutinib ou idelalisib et la date de survenue d'une progression ou du décès.

Les objectifs secondaires étaient la détermination de la survie globale (SG) et le taux de réponse globale (ORR : *Objective Response Rate*).

La survie globale se définit comme la durée entre le début du traitement par ibrutinib ou idelalisib et la date du décès. Le taux de réponse globale correspond à la proportion de patients ayant eu une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP), une réponse partielle avec hyperlymphocytose.

La réponse a été évaluée suivant les critères de l'IWCLL de 2008 (5), basée sur un examen clinique et un hémogramme. Ces critères sont répertoriés dans l'Annexe 1. Dans la pratique courante, il n'est pas nécessaire de réaliser un myélogramme ou une biopsie de moelle osseuse pour évaluer la réponse au traitement. On ne pourra donc pas parler de réponse complète dans cette étude.

Ces deux traitements étant pris en continu, nous avons donc pris la meilleure réponse observée au cours du suivi.

I.3.2 Évaluation de la toxicité

L'évaluation de la tolérance de ces deux molécules fut également l'un de nos objectifs secondaires.

Pour cela, il est important de caractériser les manifestations liées à la maladie sous-jacente et les effets indésirables induits par le traitement.

Nous avons relevé les différents évènements indésirables apparus au cours du traitement par ibrutinib ou rituximab – idelalisib, qui ont été décrits par le médecin dans le dossier médical du patient. D'autres informations telles que le délai d'apparition, la gravité et la conduite tenue ont été collectés (prescription de traitements symptomatiques, diminution de posologie, arrêt de traitement). La gradation des toxicités non hématologiques a été déterminée à partir de la classification du *National Cancer Institute*, celle des toxicités hématologiques a été établie à partir des critères de l'IWCLL de 2008.

I.3.2.1 Toxicités hématologiques

Il est important de prendre en considération que de nombreux patients présentent des cytopénies avant même de débuter le traitement. En effet il est nécessaire de distinguer la part de la maladie de celle du traitement car une infiltration de la moelle osseuse pourrait être à l'origine de cytopénies.

Les critères habituellement employés pour les tumeurs solides ne peuvent être utilisés ici.

La définition de chaque grade est indiquée dans le Tableau IV.

Tableau IV : Détermination du grade de l'hématotoxicité chez les patients atteints de LLC (5)

Grade	Diminution des plaquettes ou de l'Hb par rapport à la valeur avant traitement	Nombre absolu de neutrophiles x 10^9/L
0	Pas de changement de plus de 10%	≥2
1	11% - 24%	≥1 and < 2
2	25% - 49%	≥1 and <1
3	50% - 74%	≥0,5 and <1
4	≥75%	<0,5

Grade 1 : mineur
Grade 2 : modéré
Grade 3 : sévère
Grade 4 : met la vie en danger

I.3.2.2 Toxicités non-hématologiques

La sévérité des effets indésirables non hématologiques liés à l'ibrutinib ou à l'idelalisib a été déterminée à partir des critères terminologiques communs (*Common Terminology Criteria For Adverse Events*, CTCAE) de la version 5.0 du *National Cancer Institute* (116).

I.4 Analyse statistique

La survie sans progression et la survie globale des deux populations ont été déterminées par la méthode de Kaplan - Meier. Les courbes de survie sans progression et survie globale ont ensuite été comparées entre les 2 traitements par un test de log - rank. Toutes les autres analyses étaient descriptives. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages et les variables

quantitatives selon leurs médianes et intervalles. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS.

II. Résultats

II.1 Caractéristiques de la population

Au cours de notre étude, nous avons dénombré 28 patients traités par ibrutinib et 15 patients traités par rituximab-idelalisib. Parmi ces patients, 6 d'entre eux ont reçu ces deux thérapies ciblées. Dans un premier temps deux patients ont étaient traités par ibrutinib, qui a ensuite été arrêté dans les 2 cas au bout de 2 mois de traitement à cause d'effets indésirables (péricardite compressive, diarrhées). Puis une nouvelle ligne thérapeutique a été instaurée pour ces deux patients par l'association rituximab-idelalisib. Quatre autres patients ont été traités tout d'abord par la combinaison rituximab-idelalisib, qui a par la suite été remplacé par l'ibrutinib pour diverses raisons (effets indésirables, progression de la maladie, alerte sanitaire du laboratoire).

II.1.1 Population Ibrutinib

Nous avons identifié un total de 28 patients qui ont reçu de l'ibrutinib dans le cadre du traitement de leur LLC. Parmi ces patients, 3 patients étaient naïfs de traitement et 25 patients en rechute. Aucun patient n'était inclus dans un essai clinique.

L'âge médian des patients à l'instauration du traitement par ibrutinib était de 66 ans [60-76 ans] avec un sexe ratio = 1,8. La majorité des patients étaient atteints d'une LLC au stade C (73,5%), en bon état général avec un performance status (PS) inférieur ou égal à 1 (68%). Certains patients présentaient des facteurs de mauvais pronostic tels que la délétion 17p (36%), la délétion 11q (7%), la trisomie 12q (7%). Le délai médian entre le diagnostic de la LLC et l'instauration de l'ibrutinib était de 65 mois [14 mois – 420 mois] soit environ 5 ans. Les patients avaient reçu un nombre médian de 2 traitements au préalable. Les protocoles les plus utilisés étaient le RFC (53%) et le R-Benda (40%). La durée médiane de traitement était de 14 mois [1-44 mois]. Les patients avaient tous reçu une prophylaxie contre les infections à CMV par Zelitrex®, et une prophylaxie contre la pneumocytose à *Pneumocystis jirovecii* par Bactrim®. En cas de toxicité hématologique liée au Bactrim®, celui-ci a été remplacé par des aérosols de Pentacarinat®.

A la date de clôture des données, 19 patients (68%) étaient en cours de traitement par ibrutinib.

L'ensemble des caractéristiques de la population ibrutinib sont répertoriées dans le Tableau V.

II.1.2 Population Idelalisib

Au cours de notre étude, 15 patients atteints de LLC ont reçu l'association rituximab-idelalisib dont 3 étaient naïfs de traitement et 12 en rechute. 3 patients étaient inclus dans un essai clinique.

Le temps médian entre le diagnostic de la LLC et le début du traitement par idelalisib était de 105 mois [23-345 mois] soit environ 9 ans.

Lors de l'introduction du traitement, l'âge médian de la population était de 67 ans [63-76 ans] avec un sexe ratio de 1,5. Tous les patients de cette cohorte étaient en bon état général avec un performans status (PS) ≤1. La plupart des patients étaient au stade C de la LLC (87%). La recherche de la délétion 17p était positive dans 53% des cas. Les patients avaient reçu un nombre médian de 3 traitements avant l'instauration de l'ibrutinib dont le protocole R-Benda (53%) et RFC (41%). La durée médiane de traitement était de 19 mois [1-45 mois]. De même que les patients du groupe ibrutinib, les patients du groupe idelalisib ont reçu une prophylaxie anti-infectieuse par Zelitrex et Bactrim®. Les patients ayant présenté une toxicité hématologique telles qu'une neutropénie, ont arrêté le Bactrim® et ont reçu des aérosols de Pentacarinat®. L'ensemble de ces données est regroupé dans le Tableau V.

A la fin de cette étude, 5 patients (33%) poursuivaient leur traitement par idelalisib.

Caractéristiques	Ibrutinib (N=28)	Idelalisib (N=15)	p-value
Age médian (années)	66 (60 – 76)	67 (63 – 76)	0,78
Sexe			0,78
Masculin	18 (64%)	9 (60%)	
Féminin	10 (36%)	6 (40%)	
Score ECOG			**0,01**
0,1	19 (68%)	15 (100%)	
2,3	9 (32%)	0 (0%)	
Stade Binet			0,37
A	0	0	
B	7 (25%)	2 (13%)	
C	21 (75%)	13 (87%)	
Délétion 17p	10 (36%)	8 (53%)	0,26
Statut de la maladie			0,40
Naïf de traitement	3 (11%)	3 (20%)	
Rechute	25 (89%)	12 (80%)	
Nombre médian de lignes de traitement	2 (1 – 3)	3 (1 – 3)	0,78

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

Tableau V : Caractéristiques des patients atteints de LLC traités par ibrutinib ou idelalisib

Les caractéristiques de base de ces deux populations sont donc similaires (Tableau V). Néanmoins on observe une différence au niveau du score ECOG. Tous les patients (100%) traités par idelalisib présentaient un ECOG ≤1 alors que dans le groupe ibrutinib seulement 68%.

II.2 Efficacité du traitement

II.2.1 Survie sans progression

A 1 an, le taux de survie sans progression (SSP) du groupe idelalisib était comparable à celui du groupe ibrutinib (92% vs 86% ; p=0,72). La médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe ibrutinib et était de 42 mois dans le groupe idelalisib (Figure 8).

Quatre patients (14%) traités par ibrutinib ont présenté une progression de la LLC, contre 5 (33%) dans le groupe idelalisib.

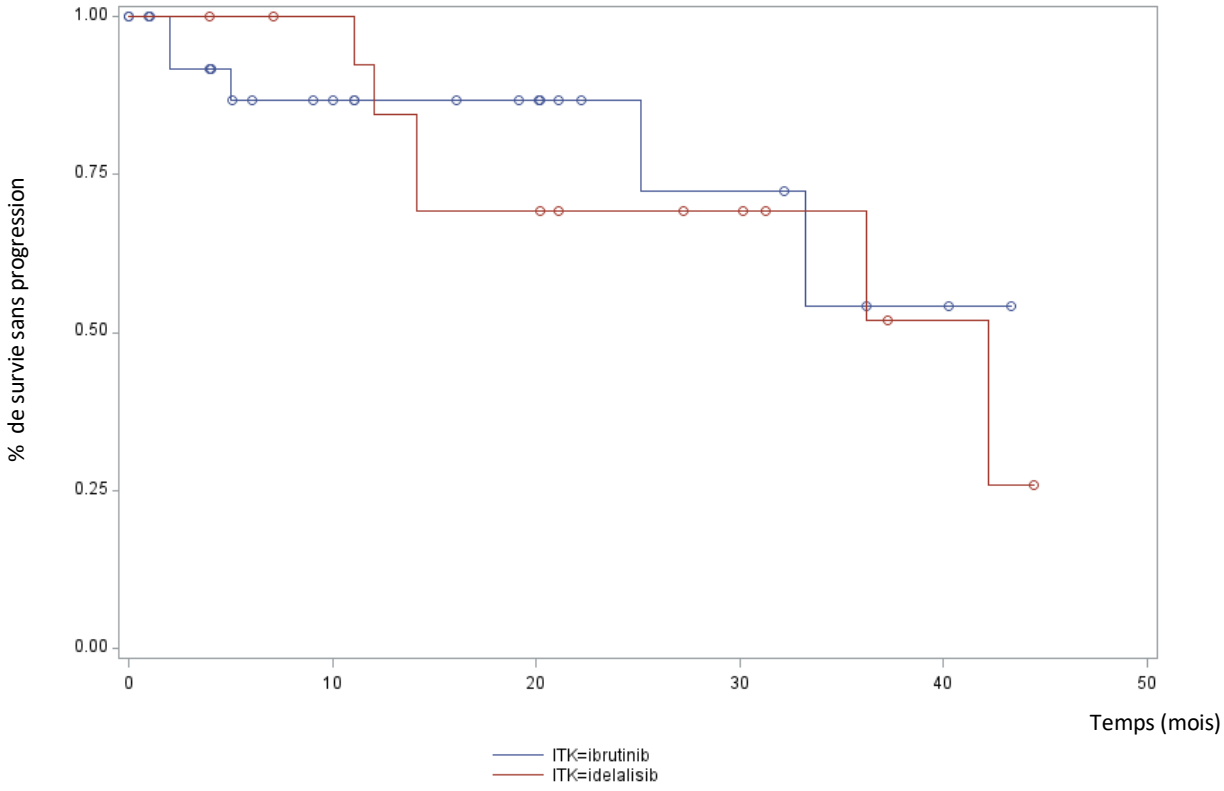


Figure 8 : Survie sans progression (SSP) des patients traités par ibrutinib ou rituximab-idelalisib

II.2.2 Survie globale

Les patients traités par l'association rituximab-idelalisib ont présenté un taux de survie globale équivalent aux patients ayant reçu de l'ibrutinib (100% vs 85% à 12 mois ; p=0,68). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib, elle était de 42 mois pour le groupe idelalisib (Figure 9).

Parmi les patients du groupe ibrutinib, 4 décès sont survenus dont 3 liés à la progression de la maladie et 1 suite à une infection. Dans la cohorte idelalisib, 3 patients sont décédés dont 2 en lien avec l'évolution de la maladie, et un patient a présenté une détresse respiratoire aiguë fébrile hypoxémiante dans un contexte de PNP à *E.Coli* ayant entraîné sa mort.

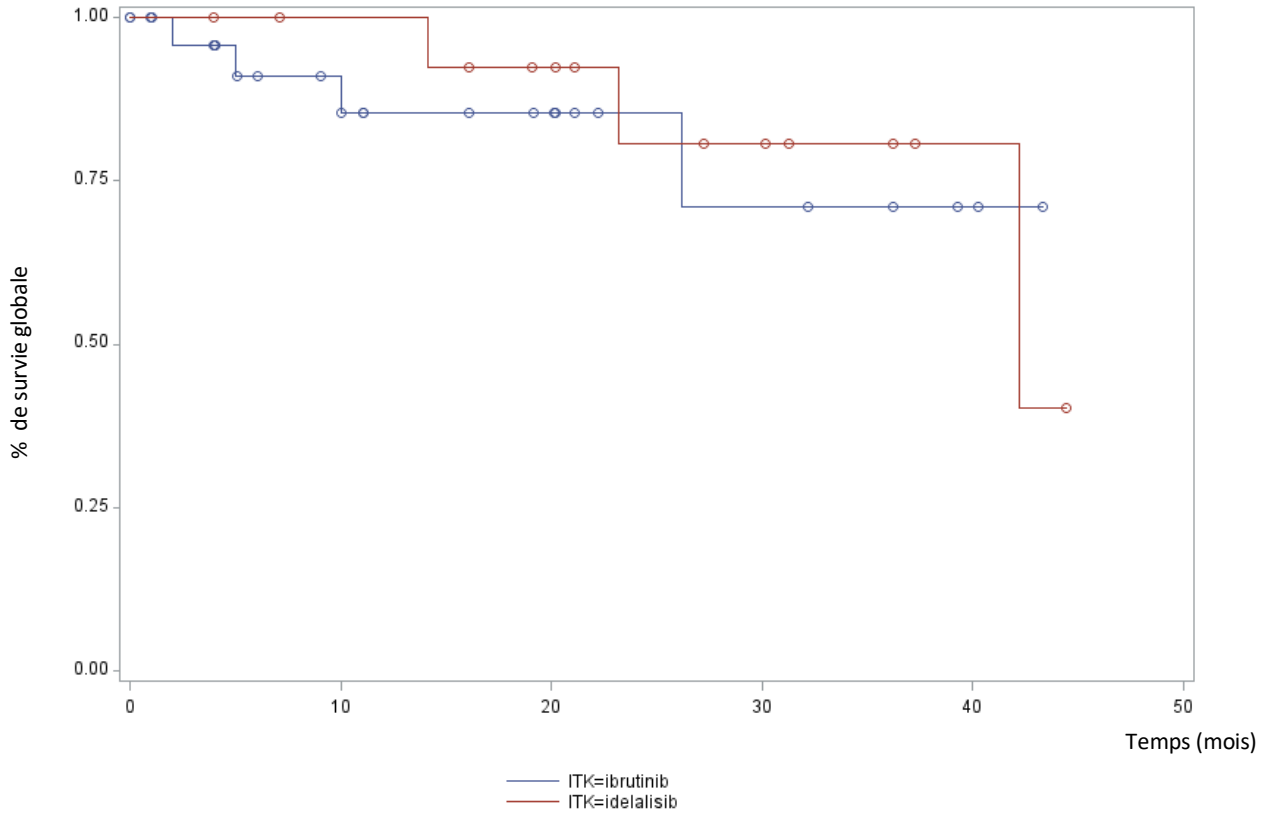


Figure 9 : Survie globale des patients ayant reçu de l'ibrutinib ou l'association idelalisib-rituximab

II.2.3 Réponse globale

La réponse au traitement n'a pas pu être évaluée pour 3 patients (11%) du groupe ibrutinib, car cela faisait seulement 1 mois qu'ils prenaient ce traitement.

Le taux de réponse globale était de 76% (n=19) chez les patients ayant reçu de l'ibrutinib dont 68% (n=17) de réponse partielle (RP) et 8% (n=2) de réponse partielle avec hyperlymphocytose.

Dans le groupe idelalisib, le taux de réponse globale était de 87% (n=13). Ces patients ont tous présenté une réponse partielle.

II.3 Tolérance du traitement

La grande majorité des patients (96% (n=27) pour le groupe ibrutinib et 94% (n=14) pour le groupe idelalisib) ont présenté un effet indésirable dans les 3 premiers mois de leur traitement. La durée médiane de traitement était de 12 mois et 19 mois respectivement pour l'ibrutinib et l'idelalisib.

Les effets indésirables apparus lors du traitement par ibrutinib ou idelalisib sont répertoriés dans le Tableau VI. Ce sont principalement des toxicités de grades 1-2 (65% (n=18) avec l'ibrutinib, 60% (n=9) avec l'idelalisib). Des toxicités de grade 3 et 4 (53% (n=15) avec l'ibrutinib et 60% (n=9) avec l'idelalisib) ont également été relevées.

Les évènements indésirables les plus fréquents avec l'ibrutinib sont des diarrhées (39%), des crampes (29%), des infections (29%), des troubles hématologiques (anémie 25%, neutropénie 11%, thrombopénie 10%) ainsi que des évènements hémorragiques (14%). Parmi les patients traités par ibrutinib, 3 patients (10%) ont présenté une toxicité cardiaque, 2 patients ont développé une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) et une péricardite compressive est survenue chez un patient, ayant entraîné l'arrêt du traitement. Des infections (1 zona extensif, 1 sepsis à *Escherichia coli*, 2 pneumopathies non documentées) survenues au cours de ce traitement ont entraîné l'hospitalisation de 4 patients (14%) et 1 décès par défaillance multiviscérale dans un contexte de fongémie à *Candida albicans*.

Le profil de tolérance de l'idelalisib est proche de celui de l'ibrutinib, mais comporte quelques différences. En effet, l'idelalisib entraîne un nombre plus conséquent de neutropénies (40% vs 11% pour l'ibrutinib) qui favorisent l'apparition d'infections et principalement des infections des voies respiratoires supérieures (pneumopathies, bronchites, sinusites). D'autres anomalies du bilan biologique ont été constatées, notamment une cytolyse hépatique (27%). La majorité des effets indésirables de grade ≥ 3 rapportés avec l'idelalisib ont été : une neutropénie, une cytolyse hépatique, une pneumopathie infectieuse. Deux patients ont été hospitalisés en réanimation dans la cadre d'une détresse respiratoire aiguë hypoxémiante. L'un pour une pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*, le second patient pour une pneumopathie à *Escherichia Coli* qui a entraîné son décès.

Tableau VI : Effets indésirables relevés au cours du traitement par ibrutinib ou idelalisib

	Ibrutinib N=28	**Idelalisib N=15**	p - valeur
Effets indésirables durant le traitement			
Anémie	7 (25%)	2 (13%)	0.37
Neutropénie	3 (11%)	6 (40%)	**0.02**
Thrombopénie	3 (10%)	4 (27%)	0.18
EI-cardio	3 (10%)	0 (0%)	0.19
Diarrhées	11 (39%)	5 (33%)	0.70
Vomissements	1 (4%)	1 (7%)	0.65
Cytolyse hépatique	2 (7%)	4 (27%)	0.08
Douleurs articulaires	2 (7%)	0 (0%)	0.29
Crampes	8 (29%)	1(7%)	0.09
Infections	8 (29%)	9 (60%)	**0.04**
Hémorragie	4 (14%)	2 (13%)	0.93
Atteinte dermatologique	0 (0%)	2 (13%)	**0.05**

Une adaptation de la posologie d'ibrutinib à 280 mg/jour a été nécessaire chez 4 patients (14%) suite à l'apparition d'une toxicité. Chez 10 patients (67%) du groupe idelalisib, le médecin a eu recours à une réduction de la posologie à 100 mg deux fois par jour et pour certains jusqu'à 100 mg par jour. La persistance et la mauvaise tolérance de ces effets indésirables ont entraîné un arrêt du traitement chez 6 patients (21%) ayant reçu de l'ibrutinib, 4 (27%) pour la cohorte idelalisib. D'autres étiologies d'arrêt du traitement ont été relevées : la progression de la maladie et la survenue d'un décès (Tableau VII). La toxicité était la principale raison d'arrêt de l'ibrutinib (n=6 ; 21%). La majorité des patients traités par idelalisib ont interrompu leur traitement suite à une progression de la maladie (n=5 ; 33%).

Tableau VII : Causes d'arrêt du traitement par ibrutinib ou idelalisib

	Ibrutinib (N=28)	Idelalisib (N=15)
Motif d'arrêt du traitement		
Progression de la maladie	4 (14%)	5 (33%)
Effets indésirables	6 (21%)	4 (27%)
Décès	4 (14%)	3 (20%)

III. Discussion

III.1 Efficacité

Les résultats de notre étude ont montré que l'ibrutinib et l'idelalisib avait une efficacité comparable en termes de survie sans progression et survie globale dans le traitement de la LLC chez des patients naïfs de traitement ou en rechute/réfractaires. Leurs taux de réponse globale sont également proches. Selon les recommandations de l'IWCLL 2008 (5), une BOM doit être réalisée en plus des examens cliniques et biologiques cités précédemment pour pouvoir établir qu'un patient est en réponse complète. Or dans la pratique courante le myélogramme ne sera effectué qu'en cas de cytopénie d'origine indéterminée. En dehors du myélogramme, plusieurs patients auraient pu être en réponse complète car tous les autres critères (biologiques et cliniques) étaient satisfaits. Quelques patients du groupe ibrutinib ont obtenu une réponse partielle avec hyperlymphocytose dans les premiers mois du traitement puis elle régressait par la suite. Cette hyperlymphocytose correspond à la migration des lymphocytes présents dans les ganglions, le foie et la rate vers le sang périphérique. Ce n'est donc pas une progression de la maladie, elle est caractéristique des inhibiteurs de tyrosine kinase (73, 117). Ces données corroborent les résultats retrouvés dans la littérature (118).

Il aurait été intéressant d'évaluer l'influence de la présence de la délétion 17p connue comme un facteur pronostique délétère mais la faible taille de notre population ne nous le permettait pas. En effet, des études ont montré leur grande efficacité chez les patients présentant cette délétion 17p qui ne répondent pas ou peu au traitement standard par RFC (119, 120).

Nous aurions également voulu comparer l'efficacité de ces traitements chez des patients naïfs de traitement à des patients en rechute/réfractaire. Ce qui n'a pu être réalisé compte tenu du petit échantillon de patients que nous avons identifié. En effet, il a été démontré que les patients non précédemment traités pour leur LLC obtenaient une meilleure SSP, SG et un meilleur taux de réponse globale que ceux ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitements (120).

III.2 Tolérance

Le profil de tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib concordait avec les résultats obtenus dans des études précédentes (75, 77, 96). De nombreux effets indésirables étaient communs aux 2 molécules. La plupart des patients présentaient des effets indésirables de grade 1-2, mais également un nombre non négligeable d'effets indésirables de grade 3-4. La neutropénie représentait la principale toxicité de grade 3 pour ces deux molécules (40% pour l'idelalisib vs 11% pour l'ibrutinib). L'important nombre d'évènements indésirables relevés au cours de l'étude est en partie liée au fait que la majorité des patients inclus, présentaient une LLC en rechute/réfractaire mais également parce que la LLC est une pathologie qui touche principalement le sujet âgé. Ces patients sont plus vulnérables.

Les effets indésirables de ces traitements ont une grande importance car ils vont influencer le choix de la molécule. En effet, à titre d'exemple, les patients atteints de fibrillation atriale ne peuvent être traités par ibrutinib et reçoivent un traitement alternatif par idelalisib.

Au cours de notre étude, le principal motif d'arrêt de l'ibrutinib était la persistance d'effets indésirables ou l'apparition d'effets indésirables de grade 3-4. L'idélalisib était en majorité arrêté après une progression de la maladie (33%), suivi de près par les effets indésirables (27%). Dans la plupart des études, les effets indésirables constituent la principale cause d'arrêt de ces traitements. Le groupe FILO (*French innovative leukemia organization*) a montré que dans le cas de l'arrêt d'un premier inhibiteur de tyrosine kinase suite à des effets indésirables, il pouvait être remplacé par un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Au contraire, si la cause d'arrêt du traitement était liée à une progression de la maladie, il était préférable de ne pas utiliser un deuxième inhibiteur de tyrosine kinase et d'introduire le vénétoclax (114).

III.3Limites de l'étude

Le recueil des données a été effectué entre mai 2017 et novembre 2017 dans un centre universitaire. Avant février 2017, l'ibrutinib était prescrit dans une indication restreinte : le traitement des patients présentant une LLC en rechute ou réfractaire. Or l'extension de l'AMM de l'ibrutinib n'est entrée en vigueur qu'à partir de février 2017. Ceci explique le faible nombre de patients inclus.

Quant à l'idelalisib, il avait obtenu son AMM en 2014, en association avec le rituximab, « chez les patients ayant déjà reçu au moins 1 traitement antérieur pour leur LLC ou en 1ère intention chez les patients qui présentaient une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie était inappropriée ». En 2016, les résultats de 3 études cliniques de phase III (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US -313-0125) ont rapporté une augmentation du nombre de décès et d'infections graves. L'indication de l'idelalisib s'est donc limitée au traitement de 1ère ligne des patients atteints de LLC porteurs de la délétion 17P ou mutation TP53 si aucune autre alternative n'est possible. De plus, dans la majorité des cas, la LLC est une maladie à progression lente et de nombreux patients ne nécessitent pas l'instauration d'un traitement médicamenteux.

La puissance statistique est donc faible compte tenu de la taille de notre population.

La courte durée de suivi constitue également un facteur limitant de notre étude.

Certaines données cliniques ou biologiques n'ont pas été retrouvées du fait du caractère rétrospectif de notre étude.

III.4 Place de l'ibrutinib et l'idelalisib dans la stratégie thérapeutique actuelle

De récentes études ont mis en évidence la durabilité des réponses sous ibrutinib, à 5 et 7 ans, tout en ayant une tolérance acceptable (120).

Peu d'études ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'idelalisib sur le long terme suite à sa restriction d'AMM.

III.4.1 Combinaisons

Lors du congrès de *l'American Society of Hematology* (ASH) de 2018, les données de trois études ont renforcé la place de l'ibrutinib dans le traitement de la LLC.

Le groupe de recherche contre le cancer ECOG-ACRIN a mis en évidence la supériorité de l'association ibrutinib-rituximab en termes de SSP et SG par rapport au traitement de référence RFC chez des patients jeunes naïfs de traitement. L'étude des sous-groupes a montré que l'association ibrutinib-rituximab permettait d'obtenir une meilleure SSP chez les patients IGVH non mutés mais pas chez les patients IGVH mutés (41). Ceci souligne l'importance de connaître le statut mutationnel IGVH avant l'instauration d'une première ligne de traitement, car il viendra influencer le choix du traitement.

Woyach JA et al. ont comparé l'ibrutinib en monothérapie ou associé au rituximab à l'association rituximab-bendamustine qui est le traitement de référence des patients âgés de plus de 65 ans en bon état général naïfs de traitement. A 2 ans, le taux de survie sans progression était supérieur chez les patients traités par ibrutinib seul (87%) ou combiné avec le rituximab (88%) par rapport à ceux ayant reçu un traitement par rituximab-bendamustine (74%). La survie sans progression n'était pas significativement différente entre les patients du groupe ibrutinib et ceux du groupe ibrutinib-rituximab. L'analyse des sous-groupes a montré que les patients avec un statut IGVH non muté traités par ibrutinib seul ou en association, présentaient une meilleur SSP que ceux ayant reçu l'association rituximab-bendamustine. Concernant la survie globale, aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes. L'ibrutinib améliore donc la survie sans progression des patients de plus de 65 ans naïfs de traitement, mais son association au rituximab n'a pas démontré un réel bénéfice dans cette étude (42).

Dans l'étude ILLUMINATE l'association obinutuzumab-ibrutinib a été comparée à obinutuzumab-chlorambucil, traitement de référence pour les patients *unfit* en 1ère ligne de traitement. La combinaison obinutuzumab-ibrutinib a permis d'obtenir une meilleur SSP à 30 mois (79% vs 31%), y compris dans les sous-groupes étudiés (patients avec délétion 17p, mutation TP53, délétion 11q, IgVH non mutés). La maladie résiduelle minime (MRD) était indétectable dans le sang ou la moelle osseuse chez 35% des patients traités par obinutuzumab-ibrutinib contre 25% des patients ayant reçu un traitement par obinutuzumab-chlorambucil (121).

Récemment, l'ibrutinib a été étudié en association avec le vénétoclax chez des patients à haut risque qui présentaient au moins l'une des caractéristiques suivantes : délétion 17p, mutation TP53, délétion 11q, IGVH non muté ou âge ≥ 65ans. Le taux de réponse complète augmentait avec la durée du traitement : à 3 mois de traitement, il était de 57% avec 17% de MRD indétectable dans la moelle osseuse, à 18 mois, il était de 96% avec 69% de MRD indétectable (122). Cette association nécessite néanmoins des précautions du fait de l'addition des toxicités de chaque molécule.

Le but de ces associations est de pouvoir envisager un arrêt du traitement par ibrutinib si la MRD est indétectable dans le sang ou la moelle osseuse.

III.4.2 Nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase

L'acalabrutinib (ACP-196) est un inhibiteur irréversible de BTK de deuxième génération, plus sélectif que l'ibrutinib.

Son administration en monothérapie chez 61 patients atteints de LLC en rechute a montré des résultats très prometteurs. A un suivi de 14, 3 mois, le taux de réponse globale était de 95 % dont 85 % de réponse partielle et 10 % de réponse partielle avec lymphocytose. Parmi ces patients, 31 % avaient une délétion 17 p. Ces derniers avaient un taux de réponse globale de 100 % (53, 109).

Cette molécule est donc très intéressante pour le traitement d'une LLC en rechute et notamment chez les patients avec délétion 17p positive mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer son efficacité et sa tolérance à plus long terme.

Le duvelisib est un double inhibiteur des phosphatidylinositol 3-kinases γ et δ par voie orale. Une étude de phase III le comparant à l'ofatumumab a montré que le duvelisib améliorait de façon significative la SSP (13,3 mois vs 9,9 mois) et notamment chez les patients porteurs de la délétion 17p et/ou de la mutation TP53. Le taux de réponse globale était de 74% avec le duvelisib et de 45% avec l'ofatumumab.

Depuis septembre 2018, la FDA (*Food Drug administration*) a validé son indication pour le traitement des patients atteints de LLC en rechute/réfractaire et qui ont déjà reçu au moins 2 lignes de traitement.

III.4.3 CAR T-*cells*

Les CAR T-*cells* constituent l'un des nouveaux traitements très prometteurs. En effet, des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en rechutes/réfractaire ont pu obtenir une rémission complète suite à un traitement par CAR T-*cells*. Cela consiste à recueillir les lymphocytes T du patient par leucophérèse puis de les modifier génétiquement afin qu'ils expriment un récepteur antigénique chimérique (CAR). Pour traiter la LLC, ce récepteur est dirigé contre l'antigène CD19 présent à la surface des lymphocytes B malins. Lorsque les lymphocytes T reconnaissent cet antigène, cela entraîne la destruction de la cellule tumorale.

Hors dans la LLC, l'étude de *Van Bruggen JA. et al.* a montré qu'il existait un dysfonctionnement au niveau des lymphocytes T CD8+. Ces altérations consistent en une diminution de leur activation et de leur absorption de glucose après stimulation. Les lymphocytes T CD8+ au repos présentent un profil métabolique mitochondrial détérioré et des réserves de stockage intracellulaire de GLUT1 diminuées (123). En conséquence l'efficacité des CAR T-cells est donc limitée chez les patients atteints de LLC. L'avenir de ce traitement réside donc à trouver le moyen de restaurer les fonctions des lymphocytes T.

Actuellement des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt d'associer l'ibrutinib à un traitement par CAR T-*cells*. Car *Papazoglou D. et al* ont montré que l'ibrutinib permettait d'augmenter la cytotoxicité et de rétablir la capacité à former une synapse immunologique (124).

IV. Conclusion

Les résultats de cette étude viennent confirmer l'intérêt de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de LLC naïfs de traitement ou en rechute/réfractaires. L'ibrutinib et l'idelalisib possèdent une efficacité équivalente, un profil de tolérance proche mais avec des effets indésirables qui leur sont propres. Les effets indésirables constituent une des principales raisons d'arrêt du traitement. C'est la raison pour laquelle de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase plus sélectifs sont en cours d'étude tels que l'acalabrutinib et le duvelisib.

L'avenir du traitement de la LLC réside également dans l'association de l'ibrutinib à des anticorps monoclonaux (tels que le rituximab et l'obinutuzumab), à des thérapies ciblées (telles que le vénétoclax) afin d'obtenir une MRD indétectable dans la moelle osseuse et dans le sang. Ceci permettrait éventuellement d'administrer l'ibrutinib de manière discontinue et en conséquence de diminuer le coût du traitement, de limiter l'apparition de résistances et les effets indésirables. Sa combinaison aux CAR T-cells est encore à l'étude mais semble prometteuse.

Récemment, en février 2019, la *Food and Drug Administration* (FDA) a validé l'association ibrutinib – obinutuzumab pour le traitement des patients atteints de LLC naïfs de traitement. Suite à cela, l'ibrutinib pourrait obtenir une extension d'indication en Europe.

Le traitement de la LLC est donc en perpétuel renouvellement.

Le développement de traitement per os comme l'ibrutinib et l'idelalisib pour le traitement de la LLC a considérablement amélioré la qualité de vie des patients. Afin d'aider le patient à gérer au mieux son traitement, des séances d'éducation thérapeutique sont réalisées par un pharmacien et une infirmière en étroite collaboration avec le médecin responsable du patient. Le but de ces séances est d'impliquer le patient dans la gestion de sa maladie, de connaître les principaux effets indésirables, les interactions médicamenteuses. Ceci permet une meilleure observance du traitement et donc une meilleure efficacité du traitement.

Annexes

ANNEXE 1 : Critères de réponse au traitement selon *l'IWCLL 2008* (5)

		Réponse Complète TOUS A + TOUS B	Réponse partielle A ≥ 2 ET B ≥ 1	Maladie progressive Au moins 1 A OU B
A	**Lymphocytes**	<4000	Diminution ≥ 50%	Augmentation ≥ 50%
	Ganglions	<1,5cm	Diminution ≥ 50%	Augmentation ≥ 50%
	Hépatomégalie	non	Diminution ≥ 50%	Augmentation ≥ 50%
	Splénomégaiie	non	Diminution ≥ 50%	Augmentation ≥ 50%
	Moelle osseuse	Normocellulaire <30% lympho Pas de nodules	Diminution ≥ 50% de l'infiltrat ou des nodules	
B	**Hémoglobine (g/dL)**	>11 (en absence de transfusion ou de traitement EPO)	>11 ou augmentation > 50%	Dim. ≥ 2g/dL (attribuable à la LLC)
	Plaquettes (/mm3)	>100000 (en absence de transfusion)	>100000 ou augmentation> 50%	Dim ≥ 50% (attribuable à la LLC°
	Neutrophiles (/mm3)	>1500(en absence de recours au G-CSF)	>1500 ou augmentation>50%	

RC (Réponse Complète) : Tous les critères A et tous les critères B, absence de signes généraux, après au moins deux mois de la fin du traitement.
RCi (Réponse Complète avec récupération médullaire incomplète) : Tous les critères A, mais présence de cytopénie(s) secondaire(s) à la toxicité des traitements**.**
RPn (Réponse Partielle nodulaire) : Tous les critères de réponse complète mais présence de nodules lymphoïdes sur la moelle osseuse.

RP avec hyperlymphocytose : entité décrite récemment concernant les patients traités par inhibiteur de BTK, présentant les critères de réponse partielle, et dont la seule hyperlymphocytose, secondaire au traitement, ne doit pas être associée à une maladie progressive.

ANNEXE 2 : Critères de toxicités non hématologiques selon le *National Cancer Institute (114)*

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	<38°C	38°C-40°C	>40°C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Œdème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
Cutanée	Absence	Erythème	Desquamation, vésicules, prurit	Suintement, desquamation, ulcérations	Dermatite exfoliative, nécrose appelant exérèse
Alopécie	Absence	Minime	Modérée par plaques	Complète mais réversible	Alopécie irréversible
Infectieuse	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux
Cardiaque	Absence	Asymptomatique ne nécessitant pas de traitement	Récurent ou persistant. Ne nécessitant pas de traitement	Nécessite un traitement	Sévère (infarctus). Insuffisance cardiaque sévère, nécessité de monitoring
Neurologique					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence<50% du temps d'éveil	Somnolence>50% du temps d'éveil	Coma
Constipation	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissements
Douleur (liée au traitement)	Absence	Légère. Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée. Nécessitant l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable
Périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des ROT	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de force motrice	Paralysie

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastro-intestinale					
Bilirubine	<1.25*N	1.26-2.5*N	2.5-5*N	5.1-10*N	>10*N
Transaminases	<1.25*N	1.26-2.5*N	2.6-5*N	5.1-10*N	>10*N
Phosphatases alcalines	<1.25*N	1.26-2.5*N	2.6-5*N	5.1-10*N	>10*N
Nausées vomissements	absence	nausées	vomissements transitoires, traitement anti-émétique	vomissements nécessitant une réhydratation	vomissements incoercibles
Diarrhée	absence	transitoire <2jours	tolérable mais >2jours	intolérable demandant traitement	hémorragique déshydratation
Constipation	aucune	minime	modérée	sub-occlusion	occlusion
Urinaire					
Urée ou créatinine	<1.25*N	1.26-2.5*N	2.6-5*N	5.1-10*N	>10*N
Hématurie	absence	microscopique	macroscopique	caillots	anurie
Cystite	absence	pollakiurie<5	5<pollakiurie<10	pollakiurie>10	incontinence

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Bibliographie

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052-7.

2. Les LLC : points clés - La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 févr 2018]. http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/Les-LLC-points-cles.

3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri S, Harris N, Stein H, Siebert R. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood Journal. 2016. 127(20): 2375-90.

4. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2-Hémopathies Malignes. Institut Veille Sanitaire. 2013 ; 88 P. 2013.

5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 ; 111(12) : 5446-56.

6. Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F, Delmer A, Dreyfus B, Khac FN, et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. Hématologie. 2013; 19(1): 4–9.

7. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. 1998. 51: 364-9.

8. Moreau E, Matutes E, A'Hern R, et al. Improvement of the Chronic Lymphocytic Leukemia Scoring System With the Monoclonal Antibody SN8(CD79b). 1997. 108:378-82.

9. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975; 46(2): 219-34.

10. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. 1981. (48):198-206.

11. HAS Inc. Guide ALD n°30 « Leucémie lymphoïde chronique ». 2011.

12. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1987; 60(11): 2712-6.

13. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol. 1986; 62(3):567-75.

14. Simonsson B, Wibell L, Nilsson K. Beta 2-microglobulin in chronic lymphocytic leukaemia. Scand J Haematol. 1980; 24(2): 174-80.

15. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma. 1996; 22(5-6): 439-47.

16. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(1): 38-47.

17. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP, et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. Leukemia. 2003; 17(1):133-7.

18. Källander CF, Simonsson B, Hagberg H, Gronowitz JS. Serum deoxythymidine kinase gives prognostic information in chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1984 ; 54(11) :2450-5.

19. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, Biron G, Stryckmans P, Delespesse G, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1996;88(11):4259-64.

20. Meuleman N, Stamatopoulos B, Dejeneffe M, El Housni H, Lagneaux L, Bron D. Doubling time of soluble CD23: a powerful prognostic factor for newly diagnosed and untreated stage A chronic lymphocytic leukemia patients. Leukemia. 2008;22(10):1882-90.

21. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, Ferrero E, Malavasi F. In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;108(4):1135-44.

22. Schroers R, Griesinger F, Trümper L, Haase D, Kulle B, Klein-Hitpass L, et al. Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2005;19(5):750-8.

23. Heintel D, Schwarzinger I, Chizzali-Bonfadin C, Thalhammer R, Schwarzmeier J, Fritzer-Szekeres M, et al. Association of CD38 antigen expression with other prognostic parameters in early stages of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2001;42(6):1315-21.

24. Dewald GW, Brockman SR, Paternoster SF, Bone ND, O'Fallon JR, Allmer C, et al. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2003;121(2):287-95.

25. Dürig J, Naschar M, Schmücker U, Renzing-Köhler K, Hölter T, Hüttmann A, et al. CD38 expression is an important prognostic marker in chronic lymphocytic leukaemia. Leukemia. 2002;16(1):30-5.

26. Letestu R. Facteurs pronostiques immunophénotypiques. Hématologie. 2006;12(6):12–13.

27. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood. 2003;101(12):4944-51.

28. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2003;348(18):1764-75.

29. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet Lond Engl. 2004;363(9403):105-11.

30. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2004; 351(9):893-901.

31. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, Kern W, Schoch C. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: a study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood. 2006; 108(9):3152-60.

32. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000; 343(26):1910–1916.

33. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006;24(28):4634-41.

34. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Döhner H, German CLL Study Group (GCLLSG). Chronic lymphocytic leukemia. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. Leukemia. 2002;16(6):993-1007.

35. Cuneo A, Bigoni R, Rigolin GM, Roberti MG, Bardi A, Cavazzini F, et al. Late appearance of the 11q22.3-23.1 deletion involving the ATM locus in B-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. Clinico-biological significance. Haematologica. 2002;87(1):44-51.

36. Geisler CH, Philip P, Christensen BE, Hou-Jensen K, Pedersen NT, Jensen OM, et al. In B-cell chronic lymphocytic leukaemia chromosome 17 abnormalities and not trisomy 12 are the single most important cytogenetic abnormalities for the prognosis: a cytogenetic and

immunophenotypic study of 480 unselected newly diagnosed patients. Leuk Res. 1997;21(11-12):1011-23.

37. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood. 1995; 85(6):1580-9.

38. Letestu R, Nguyen-Khac F, Davi F. Nouveaux facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique. 2006;12(6):11-21.

39. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999; 94(6):1848-54.

40. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999; 94(6):1840-7.

41. Shanafelt TD, Wang V, Neil EK, Curtis A, Hanson A et al. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). Blood 2018. 132: LBA-4

42. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. Woyach JA, Rupper AS, Heerema NA, Zhao W, Byrd JC et al.N England J Med.2018; 379 (26):2517-2528

43. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002; 100(4):1410-6.

44. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood. 2002;100(4):1177-84.

45. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338(21):1506-14.

46. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. Hematol Oncol. 1988;6(1):7-12.

47. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, Spanish PETHEMA Group. Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PET-HEMA trials. 1991; 5:89-92.

48. Miller M, Paradis C, Houck P, Mazumdar S, Stack J, Rifai A, et al. Rating chronic

medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. 1992;(41):237-48.

49. Chaïbi P, Koenig N, Chebib A, Piette F. Stratégies thérapeutiques chez les patients âgés atteints d'hémopathies malignes : apport de la gériatrie. Hématologie. 2011 ;17(2): 7–17.

50. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000; 343(24):1750-7.

51. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2010;376(9747):1164-74.

52. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl 5): v78-84.

53. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment: HALLEK. Am J Hematol. 2017;92(9):946-65.

54. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). Blood. 2014;124(21):19-19.

55. Al-Sawaf O, Cramer P, Goede V, Hallek M, Pflug N. Bendamustine and its role in the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukaemia: a perspective review. Ther Adv Hematol. 2017;8(6):197-205.

56. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(26):4378-84.

57. Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, Cmunt E, Spacek M, Belada D, et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. Blood. 2014;124(21):4670-4670.

58. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(4):498-503.

59. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1999;91(10):861-8.

60. Innocenti I, Autore F, Pasquale R, Morelli F, Efremov DG, Laurenti L. Treatment approach for elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. Expert Rev Hematol. 2017;10(12):1069-76.

61. Laurenti L, Innocenti I, Autore F, Ciolli S, Mauro FR, Mannina D, et al. Chlorambucil plus rituximab as front-line therapy for elderly and/or unfit chronic lymphocytic leukemia patients: correlation with biologically-based risk stratification. haematologica. 2017;102(9):e352–e355.

62. Frustaci AM, Tedeschi A, Picardi P, Mazzucchelli M, Cairoli R, Montillo M. Ofatumumab plus chlorambucil as a first-line therapy in less fit patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of COMPLEMENT1 and other monoclonal antibodies association data. Ther Adv Hematol. 2016;7(4):222-30.

63. Tam C, Kuss B, Opat S, Boulos J, Marlton P. Management of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia with obinutuzumab and chlorambucil. Intern Med J. 2017;47 Suppl 4:5-10.

64. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-10.

65. Shah A. Obinutuzumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Ann Pharmacother. 2014;48(10):1356-61.

66. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(25):2425-37.

67. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood. 2004;103(9):3278-81.

68. Jain N, O'Brien S. Ibrutinib (PCI-32765) in Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(4):851-x.

69. Dougé A, Ravinet A, Bay J-O, Tournilhac O, Guièze R, Lemal R. [Ibrutinib prescription in B-cell lymphoid neoplasms]. Bull Cancer (Paris). 2016;103(2):127-37.

70. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. Nat Rev Cancer. 2014;14(4):219-32.

71. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit Ibrutinib [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.fr

72. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013;31(1):88-94.

73. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013;369(1):32-42.

74. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015.

75. O'Brien S, Jones JA, Coutre S, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Phase II RESONATE™-17 Trial. Blood. 2014;124(21):327-327.

76. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):169-76.

77. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213-23.

78. Levade M, David E, Garcia C, Laurent P-A, Cadot S, Michallet A-S, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood. 2014;124(26):3991-5.

79. Imbruvica® (Ibrutinib) - Nouvelles recommandations importantes relatives au risque de réactivation du virus de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Imbruvica-R-Ibrutinib-Nouvelles-recommandations-importantes-relatives-au-risque-de-reactivation-du-virus-de-l-hepatite-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante

80. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood. 2014;124(25):3829-30.

81. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. Blood. 2015;126(4):471-7.

82. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. The Lancet. 2018;391(10129):1524-37.

83. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al.

Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2014;15(10):1090-9.

84. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. Blood. 2015;126(7):842-50.

85. Sharman JP, Farber CM, Mahadevan D, Schreeder MT, Brooks HD, Kolibaba KS, et al. 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. Br J Haematol. 2017;176(3):412-20.

86. Pollyea DA, Coutre S, Gore L, Adler N, Harris P, Phelps MA, et al. A Dose Escalation Study of Ibrutinib with Lenalidomide for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Blood. 2014;124(21):1987-1987.

87. Jain P, Keating MJ, Wierda WG, Sivina M, Thompson PA, Ferrajoli A, et al. Long-term Follow-up of Treatment with Ibrutinib and Rituximab in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2017;23(9):2154-8.

88. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):200-11.

89. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, Stephens DM, Woyach J et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv. 2019.3 (9): 1553 – 1562

90. Na L, Zhijian S, Ye L, Mingming G, Yilu Z, Dongping Z, Bo Z, Dan S, Shuo Z, Jing H, Yajuan G, Yunhang G, Zhiwei W, Min W, Lusong L, Wang L. Abstract 2597: BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. Cancer Res. 2015;75:2597

91. National Center for Biotechnology Information. Idelalisib - Pubchem [Internet]. Open chemistry database. [cité 28 avr 2018]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cal-101#section=Top

92. Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit idelalisib [Internet]. 2017. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139021/anx_139021_fr.pdf

93. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118(13):3603-12.

94. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al.

Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014 ;123(22):3390-7.

95. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.

96. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(3):e114-26.

97. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2017 ;18(3):297-311.

98. Coutre S, Barrientos JC, Brown JR, De Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Safety of idelalisib in B-cell malignancies: Integrated analysis of eight clinical trials. J Clin Oncol. 2015;33(15_suppl):e18030-e18030.

99. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, de Vos S, Furman RR, Keating MJ, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leuk Lymphoma. 2015;56(10):2779-86.

100. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Idelalisib (Zydelig) - Actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de securité. 2016;

101. Agence européenne des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit vénétoclax [Internet]. 2016. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_fr.pdf

102. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311-22.

103. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(6):768-78.

104. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-20.

105. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink A-M, Dixon M, Bahlo J, Warburton S, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2017;129(19):2702-5.

106. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications

for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21(1):12-7.

107. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, Van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124(26):3841–3849.

108. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124(26):3841-9.

109. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):323-32.

110. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD006501.

111. Ludwig H, Rai K, Blade J, Dammacco F, Degos L, Itri L, et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. Hematol J Off J Eur Haematol Assoc. 2002;3(3):121-30.

112. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(3):433-8.

113. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000;18(20):3558-85.

114. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2013;24(3):561-76.

115. Rossignol J, Michallet A-S, Oberic L, Picard M, Garon A, Willekens C, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011;25(3):473-8.

116. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria and Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

117. Barrientos JC, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Zhou C, Ninomoto J, et al. Characterizing the kinetics of lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with single-agent ibrutinib. Leuk Lymphoma. 2019;60(4):1000-5.

118. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. Haematologica. 2016;101(12):1563-72.

119. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015;16(2):169-76.

120. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. Blood. 2018 ;131(17):1910-9.

121. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.2019;20(1);43-56

122. Jain N, Keating M, Thompson P, Wierda W et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. N Engl J Med. 2019;380(22):2095-2103

123. Van Bruggen JA, Martens AWJ, Fraietta JA, Hofland T, Tonino SH et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair mitochondrial fitness in CD8+ T cells and impede CAR T cell efficacy. Blood 2019

124. Papazoglou D, Lesnick CE, Wang V, Kay NE, Shanafelt TD, Ramsay AG.Ibrutinib-based therapy improves anti-tumor T cell killing function allowing effective pairing with anti-PD-L1 immunotherapy compared to traditional FCR chemoimmunotherapy; Implications for therapy and correlative immune functional data from the phase III E1912 trial. Blood 2018. 132:236

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1er juillet 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Anne-Pauline Barthel

Sujet : Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique

Jury :

Président : Pr. Jean-Louis Merlin, PU-PH
Co-Directeurs : Dr. Jean Vigneron, Pharmacien PH
Pr. Jean-Louis Merlin, PU-PH

Juges : Pr. Pierre Feugier, PU-PH
Dr. Antonin Schmitt, Pharmacien MCU-PH

Vu,

Nancy, le 05/06/19

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Pr. Jean-Louis Merlin Dr. Jean Vigneron

Vu et approuvé,

Nancy, le 6 · 06 · 2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE
Pr. Raphaël DUVAL
FACULTE DE PHARMACIE

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10757

N° d'identification :

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib dans la leucémie lymphoïde chronique

Thèse soutenue le 1er juillet 2019

Par Anne-Pauline BARTHEL

RESUME :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ont permis une avancée majeure dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) des patients présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic.
Sachant que des écarts de données peuvent exister entre les essais cliniques et la pratique courante, nous avons cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib et de l'idelalisib chez des patients atteints de LLC naïfs de traitement ou en rechute/réfractaires en vie réelle dans un centre universitaire français.
Entre septembre 2014 et novembre 2017, nous avons identifié 28 patients qui ont été traités par ibrutinib dont 25 étaient en rechute et 3 naïfs de traitement. Sur la même période, 15 patients ont été traités par idelalisib dont 12 étaient en rechute et 3 naïfs de traitement. Parmi ces patients, 6 ont reçu successivement les 2 thérapies ciblées en raison d'un échappement thérapeutique, d'une rechute ou d'une mauvaise tolérance.
Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie sans progression à 12 mois entre les patients traités par ibrutinib et idelalisib (86% vs 92% ; p=0,72), de même pour la survie globale à 12 mois (85% vs 100% ; p=0,68). Le taux de réponse globale était de 76% pour le groupe ibrutinib et de 87% pour le groupe idelalisib.
Les principaux évènements indésirables survenus chez les patients traités par ibrutinib étaient des diarrhées (39%), des crampes (29%), des infections (29%), une anémie (25%), des évènements hémorragiques (14%), ainsi qu'une toxicité cardiaque (10%).
Les patients du groupe idelalisib ont également présenté des diarrhées (33%) mais aussi une cytolyse hépatique (27%). L'idelalisib a entraîné un nombre plus conséquent de neutropénies par rapport à l'ibrutinib (40% vs 11%) ce qui a favorisé l'apparition d'infections (60%) et principalement des infections des voies respiratoires supérieures.
Les effets indésirables constituent la principale cause d'arrêt de ces deux traitements.
Au total, l'ibrutinib et l'idelalisib ont montré une efficacité similaire, notamment chez les patients en rechute/réfractaires. Leur profil de tolérance présente des similitudes mais chaque molécule entraîne des effets indésirables qui lui sont propres. Ces résultats confirment la place de ces deux molécules dans la prise en charge médicamenteuse de la LLC mais leurs effets indésirables seront pris en compte pour le choix du traitement.

MOTS CLES : Ibrutinib, Idelalisib, Leucémie Lymphoïde Chronique, Inhibiteur de Tyrosine Kinase

Co-Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Jean Vigneron	**Pharmacie Brabois Adultes CHRU Nancy**	**Expérimentale** ☒ **Bibliographique** ☐ **Thème** ☐
Pr Jean-Louis Merlin	**Unité de Biologie des Tumeurs Institut de Cancérologie de Lorraine**	

Thèmes	1 – Sciences fondamentales **3 – Médicament** 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle